ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab, anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale.

La soluzione ricostituita di Herceptin contiene 21 mg/ml di trastuzumab.

Per l'elenco completo degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno una antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.

- in associazione al paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.

- in associazione al docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affetti da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se applicabile) (vedere paragrafo 5.1)

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.

- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia con Herceptin adiuvante, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin in associazione a capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino è indicato nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea HER2 positivo, che non siano stati precedentemente sottoposti a trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Herceptin deve essere somministrato soltanto a pazienti con carcinoma gastrico metastatico (MGC) i cui tumori presentano iperespressione di HER2, definita come un risultato IHC2+ e confermata da un risultato SISH o FISH, o definita come un risultato IHC3+. Devono essere utilizzati metodi di determinazione accurati e convalidati (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con Herceptin deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella somministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

È importante controllare l'etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Herceptin formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.

Il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa, somministrati ogni tre settimane (q3w), è stato esaminato nello studio MO22982 (vedere paragrafo 4.8).

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Herceptin (trastuzumab) e non Kadcyla (trastuzumab emtansine).

Posologia

Carcinoma mammario metastatico

Somministrazione ogni tre settimane
La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Somministrazione settimanale
La dose di carico iniziale di Herceptin raccomandata è di 4 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento settimanale di Herceptin raccomandata è di 2 mg/kg di peso corporeo, con inizio una settimana dopo la dose di carico.

Somministrazione in associazione a paclitaxel o docetaxel
Negli studi registrativi (H0648g, M77001), paclitaxel o docetaxel sono stati somministrati il giorno successivo all'assunzione della prima dose di Herceptin (per la dose, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di paclitaxel o docetaxel) e immediatamente dopo le dosi successive di Herceptin se la dose precedente di Herceptin è stata ben tollerata.

Somministrazione in associazione ad un inibitore dell'aromatasi
Nello studio registrativo (BO16216) Herceptin e anastrozolo sono stati somministrati dal giorno 1. Non sono state previste restrizioni relativamente al tempo di somministrazione di Herceptin e anastrozolo (per la dose, vedere l'RCP relativo all'anastrozolo o ad altri inibitori dell'aromatasi).

Carcinoma mammario in fase iniziale

Somministrazione ogni tre settimane e settimanale
Nella somministrazione trisettimanale la dose iniziale di carico di Herceptin raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata di Herceptin a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.
Nella somministrazione settimanale (dose iniziale di carico di 4 mg/kg seguita da 2 mg/kg una volta alla settimana) in concomitanza con paclitaxel dopo chemioterapia con doxorubicina e ciclofosfamide.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di combinazione.

Carcinoma gastrico metastatico

Somministrazione ogni tre settimane
La dose di carico iniziale raccomandata è di 8 mg/kg di peso corporeo. La dose di mantenimento raccomandata a intervalli di tre settimane è di 6 mg/kg di peso corporeo, con inizio tre settimane dopo la dose di carico.

Carcinoma mammario metastatico e in fase iniziale e carcinoma gastrico metastatico

Durata del trattamento
I pazienti con carcinoma mammario metastatico o carcinoma gastrico metastatico devono essere trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia. I pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale devono essere trattati con Herceptin per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifichi per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione del dosaggio
Non sono state effettuate riduzioni di dosaggio di Herceptin nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia con Herceptin durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa di complicazioni legate alla neutropenia. Fare riferimento all'RCP di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per ridurre o ritardare il dosaggio.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto al basale e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF) sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi dimenticate
Se il paziente ha dimenticato una dose di Herceptin per una settimana o meno, la dose usuale di mantenimento di Herceptin (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 6 mg/kg) deve essere somministrata il prima possibile. Non attendere il successivo ciclo pianificato. Le

successive dosi di mantenimento di Herceptin devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Se il paziente ha dimenticato una dose di Herceptin per più di una settimana, deve essere somministrata una nuova dose di carico di Herceptin in 90 minuti circa (somministrazione settimanale: 4 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 8 mg/kg) non appena possibile. Le successive dosi di mantenimento di Herceptin (somministrazione settimanale: 2 mg/kg, somministrazione ogni 3 settimane: 6 mg/kg, rispettivamente) devono essere somministrate 7 o 21 giorni dopo in base al rispettivo regime di somministrazione: settimanale oppure ogni tre settimane.

Particolari popolazioni
Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nella popolazione anziana e nei soggetti con disfunzione renale o epatica. In una analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e l'insufficienza renale non sono risultate modificare la disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Herceptin nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

La dose di carico di Herceptin deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa o bolo endovenoso. L'infusione endovenosa di Herceptin deve essere somministrata da personale sanitario preparato a gestire l'anafilassi e in presenza di strumentazione di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dopo l'inizio delle successive infusioni per rilevare sintomi, quali febbre e brividi o altri sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Tali sintomi possono essere controllati interrompendo l'infusione o rallentandone la velocità. L'infusione può essere ripresa una volta che i sintomi si sono alleviati.

Se la dose iniziale di carico è ben tollerata, le dosi successive possono essere somministrate in infusione da 30 minuti.

Per istruzioni sulla ricostituzione di Herceptin formulazione endovenosa prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al trastuzumab, alle proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie avanzate, o pazienti che necessitano di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire una adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a Herceptin nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con Herceptin sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF (Classe II-IV secondo la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con Herceptin in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel o docetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina).Sono risultati di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per es. ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con Herceptin, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antraciclina e ciclofosfamide (AC), devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame fisico, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può aiutare a identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. La valutazione della funzionalità cardiaca, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di Herceptin..

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab potrebbe permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Herceptin. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con Herceptin potrebbero essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di Herceptin. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiologici successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (ad esempio ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nella identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6-8 settimane). In caso di pazienti che riportano continua diminuzione della funzionalità del ventricolo sinistro, ma rimangono asintomatici, il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia se non sono stati osservati benefici clinici della terapia con Herceptin.
La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di Herceptin in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce di ≥ 10 punti rispetto ai valori basali e scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure si sviluppa CHF sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con Herceptin insorge insufficienza cardiaca sintomatica, deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per CHF. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato CHF o disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con Herceptin ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del MBC.

Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con Herceptin, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di Herceptin e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, la valutazione cardiologica, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di Herceptin. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di Herceptin, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II–IV) precedente o in corso, LVEF < 55%, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (ipertensione controllata da un trattamento medico standard idoneo) e versamento pericardico emodinamicamente significativo, sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante per EBC con Herceptin. In questi pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

E' stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, quando Herceptin era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline ed era più marcato quando Herceptin era somministrato in concomitanza con i taxani che quando somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si sono verificati entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti nel quale era disponibile un *follow-up* mediano di 5.5 anni (BCIRG006) è stato osservato un aumento continuativo nella percentuale cumulativa di eventi cardiaci sintomatici o di LVEF in pazienti a cui era somministrato Herceptin in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline fino a 2,37% rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino ed Herceptin).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio cardiaci e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale, precedente o successivo avvio di terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10-15 punti e utilizzo precedente o concomitante di farmaci antipertensivi. Nei pazienti trattati con Herceptin dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca è stato associato ad una maggior dose cumulativa di antracicline somministrata precedentemente l'avvio della terapia con Herceptin e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m^2.

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, Herceptin dovrebbe essere somministrato in concomitanza con le antracicline solo in pazienti naive alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m^2 o epirubicina 360 mg/m^2.

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi ed Herceptin nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore chemioterapia citotossica. In altre situazioni la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

Ad oggi l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab con regimi a basse dosi di antracicline è limitata a due studi (MO16432 e BO22227).

Nello studio registrativo MO16432, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante, contenente tre cicli di doxorubicina (dose cumulativa di 180 mg/m^2).

L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era 1,7% nel braccio contenente Herceptin.
Lo studio registrativo BO22227 è stato disegnato per dimostrare la non-inferiorità del trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa sulla base degli endpoint coprimari di PK e di efficacia (C_{trough} di trastuzumab pre-dose Ciclo 8, e il tasso di pCR alla chirurgia definitiva, rispettivamente) (vedi Paragrafo 5.1 del RCP di Herceptin formulazione sottocutanea). Nello studio pivotal BO22227, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante contenente quattro cicli di epirubicina (dose cumulativa di 300 mg/m^2); ad un follow-up mediano di 40 mesi, l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è stata del 0.0% nel braccio contenente Herceptin endovena.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

Reazioni relative all'infusione, e ipersensibilità

Sono state riportate reazioni avverse gravi relative all'infusione di Herceptin includenti dispnea, ipotensione, respiro sibilante, ipertensione, broncospasmo, tachiaritmia sopraventricolare, ridotta saturazione dell'ossigeno, anafilassi, distress respiratorio, orticaria e angioedema (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di tali eventi si può ricorrere a premedicazione. La maggior parte di questi eventi si verificano durante o entro 2,5 ore dall'inizio della prima infusione. In presenza di una reazione all'infusione, l'infusione di Herceptin deve essere interrotta oppure la velocità di infusione rallentata e il paziente deve essere monitorato fino alla risoluzione di tutti i sintomi osservati (vedere paragrafo 4.2). Questi sintomi possono essere trattati con un analgesico/antipiretico come la meperidina o il paracetamolo, oppure con un antistaminico come la difenidramina. La maggior parte dei pazienti ha manifestato la risoluzione dei sintomi e ha successivamente ricevuto altre infusioni di Herceptin. Le reazioni gravi sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni si sono associate a un decorso clinico culminato in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una reazione fatale all'infusione. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati anche riportati miglioramenti iniziali seguiti da peggioramento clinico e reazioni ritardate con rapido deterioramento clinico. Si sono verificati decessi entro ore e fino ad una settimana dopo l'infusione. In occasioni molto rare, pazienti hanno sperimentato l'insorgenza di reazioni all'infusione e sintomi polmonari oltre sei ore dopo l'inizio dell'infusione di Herceptin. I pazienti devono essere avvertiti della possibilità di una simile insorgenza ritardata e devono essere istruiti a contattare il loro medico nel caso in cui questo accada.

Eventi polmonari

Eventi polmonari severi sono stati riferiti con l'uso di Herceptin nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazioni polmonari, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti anti-neoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già nota. Questi eventi possono verificarsi nel contesto di una reazione all'infusione oppure avere un'insorgenza ritardata. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori avanzati e comorbilità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3). In presenza di infiammazioni polmonari occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione tra farmaci. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra Herceptin e i medicinali co-somministrati negli studi clinici.

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica degli altri antineoplastici

I dati di farmacocinetica provenienti dagli studi BO15935 e M77004 in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo hanno suggerito che l'esposizione al paclitaxel e alla doxorubicina (ed ai loro maggiori metaboliti 6-α idrossil-paclitaxel, POH, e doxorubicinolo, DOL) non veniva alterata dalla presenza di trastuzumab (dose di carico EV 8 mg/kg o 4 m/kg seguita da 6 mg/kg q3w o 2 mg/kg q1w EV, rispettivamente).
Tuttavia, trastuzumab può aumentare l'esposizione totale di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'effetto clinico dell'aumento di questo metabolita non erano chiari.

I dati provenienti dallo studio JP16003, a braccio singolo con Herceptin (dose di carico EV 4 mg/kg e EV 2 mg/kg a settimana) e docetaxel (60 mg/m2 EV), effettuato in donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, hanno suggerito che la somministrazione concomitante di Herceptin non aveva effetti sulla farmacocinetica della dose singola di docetaxel. JP19959 è un sottostudio dello studio BO18255 (ToGA) effettuato in pazienti giapponesi di sesso maschile e femminile con carcinoma gastrico in stadio avanzato per studiare il profilo farmacocinetico della capecitabina e del cisplatino somministrati con o senza Herceptin. I risultati di questo sottostudio suggeriscono che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per es. 5-FU) della capecitabina non è stata alterata dall'uso concomitante del cisplatino in monoterapia o del cisplatino con Herceptin. Tuttavia, la capecitabina stessa ha mostrato concentrazioni più alte ed una maggiore emivita quando associata a Herceptin. I dati suggeriscono inoltre che la farmacocinetica del cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante della capecitabina o della capecitabina in associazione a Herceptin.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inoperabile HER2-positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha impattato sulla farmacocinetica del carboplatino.

Effetti degli antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Dal confronto tra le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo Herceptin in monoterapia (4 mg/kg dose di carico/2 mg/kg q1w EV) e le concentrazioni sieriche osservate nelle donne giapponesi con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo (studio JP16003) è emerso che la somministrazione concomitante di docetaxel non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Un confronto tra i dati farmacocinetici provenienti da due studi di Fase II (BO15935 e M77004) e da uno studio di Fase III (H0648g), nei quali le pazienti sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin e paclitaxel, e due studi di Fase II nei quali Herceptin è stato somministrato in monoterapia (W016229 and MO16982), in donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo, indica che i valori individuali e medi delle concentrazioni sieriche di valle di trastuzumab variano all'interno e tra gli studi, ma non è chiaro l'effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici di trastuzumab provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2-positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin, paclitaxel e doxorubicina, ed i dati di farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui Herceptin era stato somministrato in monoterapia (H0649g) o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), hanno suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per 7 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza
Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. E' stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120-150 di gestazione). Non è noto se Herceptin possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, Herceptin deve essere evitato in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di compromissione dello sviluppo e/o della funzionalità renale in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale, in donne in gravidanza trattate con Herceptin. Nel caso si verichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. E' auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con Herceptin o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con Herceptin o nei 7 mesi successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento
Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus* durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa, ha dimostrato che il trastuzumab è secreto nel latte. La presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se il trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con Herceptin e durante i 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Herceptin non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Occorre tuttavia consigliare i pazienti che sviluppano sintomi correlati all'infusione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni riferite finora con l'uso di Herceptin (formulazione endovenosa e formulazione sottocutanea) vi sono: disfunzione cardiaca, reazioni infusionali, ematotossicità (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse polmonari.

Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse

In questa sezione, sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) e molto raro (< 1/10.000), non nota (non può essere calcolata dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state riportate con l'uso di Herceptin endovena in monoterapia o in combinazione con chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi.

Tabella 1: Effetti indesiderati riferiti con Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N = 8386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione sistemica organica	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Herpes zoster	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezioni delle vie urinarie	Comune
	Erisipela	Comune
	Cellulite	Comune
	Faringite	Comune
	Sepsi	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione tumorale	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Riduzione della conta dei leucociti/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia Immune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	[+]Reazione anafilattica	Non nota
	[+]Shock anafilattico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione di peso/perdita di peso	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
	Pensieri anomali	Comune
Patologie del sistema nervoso	[1]Tremore	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
	Atassia	Comune
	Paresi	Rara
	Edema cerebrale	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Aumento della lacrimazione	Molto comune
	Secchezza oculare	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	[1]Riduzione della pressione sanguigna	Molto comune
	[1]Incremento della pressione sanguigna	Molto comune
	[1]Irregolarità del battito cardiaco	Molto comune
	[1]Palpitazioni	Molto comune
	[1]Flutter cardiaco	Molto comune
	Riduzione della frazione di eiezione*	Molto comune
	[+]Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	[+1]Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Pericardite	Non nota
	Bradicardia	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
Patologie vascolari	Vampate di calore	Molto comune
	[+1] Ipotensione	Comune
	Vasodilatazione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	[+1]Respiro sibilante	Molto comune
	[+]Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	[+]Polmonite	Comune
	Asma	Comune
	Affezione polmonare	Comune
	[+]Versamento pleurico	Comune
	Infiammazione polmonare	Rara
	[+]Fibrosi polmonare	Non nota
	[+]Distress respiratorio	Non nota
	[+]Insufficienza respiratoria	Non nota
	[+]Infiltrato polmonare	Non nota
	[+]Edema polmonare acuto	Non nota
	[+]Sindrome da distress respiratorio acuto	Non nota
	[+]Broncospasmo	Non nota
	[+]Ipossia	Non nota
	[+]Riduzione della saturazione d'ossigeno	Non nota
	Edema laringeo	Non nota
	Ortopnea	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Malattia interstiziale polmonare	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
	[1] Rigonfiamento delle labbra	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Pancreatite	Comune
	Emorroidi	Comune
	Bocca secca	Comune
Patologie epatobiliari	Danno epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità epatica	Comune
	Ittero	Rara
	Insufficienza epatica	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Rash	Molto comune
	[1]Rigonfiamento del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Alterazioni delle unghie	Molto comune
	Eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Rash maculopapulare	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	[1]Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dorsalgia	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Mal di collo	Comune
	Dolore alle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Disordini renali	Comune
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota
	Insufficienza renale	Non nota
Patologie della gravidanza, puerperio e perinatali	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia polmanare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione del seno/Mastite	Comune

Classificazione sistemica organica	Reazione avversa	Frequenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi similinfluenzali	Molto comune
	Reazione all'infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione delle mucose	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

+ Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.
1 Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a Reazioni correlate all'infusione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.
***** Osservata con la terapia di combinazione a seguito del trattamento con antracicline, in combinazione con i taxani.

Descrizione delle reazioni avverse specifiche

Disfunzione cardiaca
L'insufficienza cardiaca congestizia, di (Classe NYHA II-IV), è una reazione avversa comune associata all'impiego di Herceptin ed è stata associata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4). In pazienti trattati con Herceptin sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, galoppo s3, ridotta frazione di eiezione ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi con Herceptin in adiuvante somministrato in combinazione con la chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico insufficienza cardiaca congestizia sintomatica) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ad esempio in quelli che non avevano ricevuto Herceptin) e in pazienti in trattamento con Herceptin in sequenza dopo un taxano (0,3-0,4%). La più alta percentuale si osservava in pazienti in trattamento con Herceptin in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di Herceptin e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Quando Herceptin è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaca di Classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF severa (Classe NYHA III e IV) nel braccio di Herceptin di 1 anno di terapia è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.
Nel 71,4% dei pazienti trattati con Herceptin è stata osservata reversibilità di CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF ≥50 % dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica. Dopo il completamento del trattamento con Herceptin si sono verificati circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca.

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con Herceptin formulazione endovenosa l'incidenza di disfunzione cardiaca è variata tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel rispetto all'1% - 4% per paclitaxel in monoterapia. In monoterapia, il tasso era di 6% - 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide (27%), ed era significativamente maggiore rispetto al solo trattamento con antracicline/ciclofosfamide (7% - 10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio sintomatico è risultata essere 2,2% nei pazienti in trattamento con Herceptin e docetaxel rispetto a 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%)

che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per lo scompenso cardiaco congestizio.

Reazioni all'infusione, reazioni di tipo allergico e ipersensibilità
Si stima che il 40% circa dei pazienti trattati con Herceptin manifestino una qualche forma di reazione all'infusione. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni all'infusione è di intensità da lieve a moderata (sistema di valutazione NCI-CTC) e tende a manifestarsi in una fase precoce del trattamento, ossia durante le infusioni uno, due e tre, con una frequenza inferiore nelle infusioni successive. Tali reazioni includono brividi, febbre, dispnea, ipotensione, sibilo, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, distress respiratorio, rash, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). La percentuale di reazioni correlate all'infusione di tutti i gradi è variabile nei diversi studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.
Severe reazioni anafilattiche che richiedono immediati interventi aggiuntivi possono in genere verificarsi durante sia la prima che la seconda infusione di Herceptin (vedere paragrafo 4.4) e sono state associate ad esito fatale.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità
Neutropenia febbrile e leucopenia sono eventi osservati molto comunemente. Reazioni avverse che si sviluppano comunemente hanno incluso: anemia, trombocitopenia e neutropenia. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari
Severe reazioni avverse polmonari si verificano in associazione all'uso di Herceptin e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, ma non si limitano a, infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

I dettagli circa le misure di minimizzazione del rischio che sono in accordo con il Piano Europeo di Gestione del Rischio sono presentati nelle Avvertenze speciali e precauzioni di impiego (paragrafo 4.4).

Immunogenicità

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante di EBC, il 8,1% (24/296) dei pazienti trattati con Herceptin endovena ha sviluppato anticorpi contro trastuzumab (indipendentemente dalla presenza di anticorpi al basale). Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 24 pazienti trattati con Herceptin endovena.

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota; tuttavia la farmacocinetica, l'efficacia (determinata dalla risposta patologica completa [pCR]) e la sicurezza di Herceptin endovena determinata dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR) non sono sembrate compromesse da questi anticorpi.

Non vi sono dati disponibili di immunogenicità relativamente ad Herceptin nel carcinoma gastrico.

Passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa

Lo studio MO22982 ha esaminato il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea ponendosi come obiettivo primario la valutazione della preferenza del paziente per la somministrazione di trastuzumab per via endovenosa o sottocutanea. La sperimentazione ha analizzato 2 coorti (una trattata con la formulazione sottocutanea in flaconcino e l'altra con la formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) avvalendosi di un disegno di cross-over a 2 bracci, in base al quale488 pazienti sono stati randomizzati a una di due diverse sequenze di trattamento con Herceptin somministrato ogni tre settimane (e.v. [Cicli 1-4]→ s.c. [Cicli 5-8] o s.c. [Cicli 1-4]→ e.v. [Cicli 5-8]). I pazienti erano sia soggetti naïve al trattamento con Herceptin e.v. (20,3%) oppure

già precedentemente esposti a Herceptin e.v. (79,7%). Per la sequenza e.v. →s.c. (coorti combinate della formulazione sottocutanea in flaconcino e della formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) i tassi relativi agli eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati rispettivamente descritti prima dello switch (cicli 1-4) e dopo lo switch (cicli 5-8) come il 53,8% vs. il 56,4%; per la sequenza s.c.→e.v. (coorti combinate di s.c.in flanconcino e s.c. tramite dispositivo di somministrazione), il tasso di eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati descritti prima dello switch e dopo lo switch rispettivamente come il 65,4% vs. il 48,7%.
Prima dello switch (cicli 1-4) i tassi relativi all'insorgenza di eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3 e interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi sono risultati bassi (<5%) e analoghi ai tassi successivi allo switch (Cicli 5-8). Non sono stati segnalati eventi avversi di grado 4 o 5.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici effettuati nell'uomo. Dosi singole di Herceptin, usato da solo, superiori a 10 mg/kg non sono state somministrate durante gli studi clinici. Fino a questo livello i dosaggi sono stati ben tollerati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC03

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20 %-30 % dei tumori mammari primari. Studi sui tassi di positività di HER2 nel carcinoma gastrico (GC) rilevati attraverso immunoistochimica (IHC) e ibridazione *in situ* fluorescente (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) hanno dimostrato che vi è un'ampia variabilità di positività HER2 in un intervallo da 6,8 % a 34,0% per l'IHC e da 7,1 % a 42,6 % per la FISH. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione

Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, il trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre il trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario
Herceptin deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato.
L'iperespressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni

tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con Herceptin i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 2:

Tabella 2 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma mammario

Punteggio	**Modello di marcatura**	**Valutazione della iperespressione di HER2**
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10 % delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10 % delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2, o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai foglietti allegati alle confezioni di test FISH e CISH convalidati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo che può essere utilizzato per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi convalidati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e abbastanza accurati da dimostrare l'iperespressione di HER2, e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma gastrico
Deve essere utilizzato esclusivamente un test accurato e convalidato per determinare l'iperespressione di HER2 o l'amplificazione del gene HER2. L'IHC è raccomandata come primo test e, nei casi in cui è richiesta anche la valutazione dell'amplificazione del gene HER2, deve essere utilizzata una tecnica di ibridazione in situ con ioni argento (SISH) oppure FISH. La tecnologia SISH è comunque raccomandata per consentire la valutazione in parallelo della istologia e morfologia tumorale. Per assicurare la validazione delle procedure di valutazione e la produzione di risultati accurati e riproducibili, il test di HER2 deve essere effettuato in un laboratorio con personale addestrato. Istruzioni complete sull'esecuzione del test e sull'interpretazione dei risultati devono essere reperite nel foglio che contiene le informazioni del prodotto, fornito con i test utilizzati per la valutazione di HER2.

Nello studio ToGA (BO18255), i pazienti i cui tumori erano IHC3+ o FISH positivi sono stati definiti come HER2-positivi e quindi inclusi nello studio. Sulla base dei risultati dello studio clinico, gli effetti positivi sono stati limitati a pazienti con più elevato livello di iperespressione della proteina HER2, definita con un punteggio pari a 3+ con IHC o pari a 2+ con IHC e un risultato positivo nel test FISH.

In uno studio di confronto tra metodologie (studio D008548) è stato osservato un alto grado di concordanza (>95%) tra le tecniche SISH e FISH per la determinazione dell'amplificazione del gene HER2 nei pazienti con tumore gastrico.

L'iperespressione di HER2 deve essere determinata con un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate. L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ*, utilizzando SISH o FISH, su sezioni tumorali fissate.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 3:

Tabella 3 Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC nel carcinoma gastrico

Punteggio	**Campione chirurgico – modello di marcatura**	**Campione bioptico – modello di marcatura**	**Valutazione della iperespressione di HER2**
0	Nessuna reattività o reattività di membrana osservata in < 10 % delle cellule tumorali	Nessuna reattività in nessuna cellula tumorale	Negativo
1+	Debole/appena percettibile reattività di membrana individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali; le cellule sono reattive soltanto in una parte della membrana	Clone tumorale con reattività di membrana debole/appena percettibile, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Negativo
2+	Da lieve a moderata reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana da lieve a moderata, completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Equivoco
3+	Forte reattività di membrana completa, basolaterale o laterale individuata in ≥ 10 % delle cellule tumorali	Clone tumorale con reattività di membrana forte completa, basolaterale o laterale, indipendentemente dalla percentuale di cellule tumorali colorate	Positivo

In generale, i test SISH o FISH sono considerati positivi se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2.

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dalla iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più precedenti regimi chemioterapici per la malattia metastatica (Herceptin in monoterapia).

Herceptin è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti mai sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. Pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m^2 somministrato in infusione della durata di

3 ore) con o senza Herceptin. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m^2 somministrati in infusione della durata di 1 ora) associato o meno a Herceptin, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di Herceptin in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. L'associazione Herceptin più docetaxel è risultata però efficace, a prescindere che i pazienti fossero o meno stati sottoposti a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperespressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di Herceptin in monoterapia ed Herceptin più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperespressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperespressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a Herceptin, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* in fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati era caratterizzato da una malattia IHC3+, e il 95 % da una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico
I risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in associazione sono riassunti nella Tabella 4:

Tabella 4 Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**	**Terapia di associazione**			
	Herceptin[1] N=172	**Herceptin più paclitaxel[2]** N=68	**Paclitaxel[2]** N=77	**Herceptin più docetaxel[3]** N=92	**docetaxel[3]** N=94
Percentuale di risposta (IC al 95 %)	18 % (13-25)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95 %)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (mesi) (IC al 95 %)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95 %)	16,4 (12,3-n.a.)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1 Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
2 Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
3 Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento di associazione Herceptin con anastrozolo
Herceptin è stato studiato in combinazione con anastrozolo per il trattamento di prima linea dei pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ad esempio recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con Herceptin in associazione con anastrozolo rispetto al braccio

con anastrozolo da solo (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta totale (16,5 % rispetto a 6,7 %), beneficio clinico (42,7 % rispetto a 27,9 %), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza totale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo da solo sono stati trattati con un regime contenente Herceptin dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico
Nella Tabella 5 che segue sono riassunti i dati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 5 Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**		**Terapia di associazione**	
	Herceptin[1] **N=105**	**Herceptin[2]** **N=72**	**Herceptin più paclitaxel[3]** **N=32**	**Herceptin più docetaxel[4]** **N=110**
Percentuale di risposta (IC al 95 %)	24 % (15 - 35)	27 % (14 - 43)	59 % (41-76)	73 % (63-81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP mediano (mesi) (IC al 95 %)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-n.a.)	13,6 (11-16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95 %)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32-n.a.)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
3. Studio BO15935
4. Studio MO16419

Siti di progressione
La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione Herceptin-paclitaxel rispetto al paclitaxel in monoterapia (21,8% versus. 45,7%; p = 0,004). Un numero maggiore di pazienti trattati con Herceptin e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% versus. 6,5%; p = 0,377).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come un carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.
L'impiego di Herceptin nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati:

- Lo Studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con Herceptin ogni tre settimane per uno e due anni versus la sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con Herceptin per un anno e il trattamento con Herceptin per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere Herceptin è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 che comprendono un'analisi combinata erano disegnati per valutare l'utilità clinica di associare il trattamento con Herceptin al paclitaxel dopo chemioterapia con AC; in aggiunta lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l'aggiunta di Herceptin con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.
- Lo studio BCIRG 006 era disegnato per valutare l'associazione del trattamento con Herceptin a docetaxel dopo chemioterapia con AC o a docetaxel e carboplatino in pazienti con EBC HER2 positivo dopo la chirurgia.

Il carcinoma mammario in fase inziale nello studio HERA era limitato all'adenocarcinoma mammario operabile, primario, invasivo, con linfonodi ascellari positivi o linfonodi ascellari negativi, se con tumore di almeno 1 cm di diametro.

Nell'analisi congiunta degli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831, l'EBC era limitato a donne con carcinoma mammario operabile ad alto rischio, definito come HER2 positivo e linfonodi ascellari positivi o HER2 positivo e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di alto rischio (dimensione del tumore > 1 cm e ER negativi o dimensione del tumore > 2 cm, indipendentemente dallo stato ormonale).

Nello studio BCIRG 006 l'EBC HER2 positivo era limitato a pazienti con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio definiti come coinvolgimento linfonodale assente (pN0) e almeno 1 dei seguenti fattori: dimensione tumorale maggiore di 2 cm, recettori per gli estrogeni e per il progesterone negativi, grado istologico e/o nucleare 2-3 o età < 35 anni).

Nella Tabella 6 sono riassunti i risultati relativi all'efficacia emersi dallo studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 12 mesi* e 8 anni**:

Tabella 6 Risultati di efficacia dello studio BO16348

	Follow-up mediano di 12 mesi*		Follow-up mediano di 8 anni**	
Parametro	Osservazione N=1693	Herceptin 1 anno N = 1693	Osservazione N= 1697***	Herceptin 1 anno N = 1702***
Sopravvivenza libera da malattia				
- N. di pazienti con eventi	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N. di pazienti senza eventi	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,54		0,76	
Sopravvivenza libera da recidiva				
- N. di pazienti con eventi	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,51		0,73	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza				
- N. di pazienti con eventi	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,50		0,76	
Sopravvivenza globale (decesso)				
- N. di pazienti con eventi	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N. di pazienti senza eventi	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Valore di p versus osservazione	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus osservazione	0,75		0,76	

*L'endpoint co-primario DFS di 1 anno versus osservazione ha raggiunto il limite statistico predefinito
**Analisi finale (comprendente il crossover del 52% dei pazienti dal braccio di osservazione a Herceptin)
***E' presente una discrepanza del campione complessivo a causa di un esiguo numero di pazienti randomizzati dopo la data di cut-off per l'analisi di follow-up mediano di 12 mesi

I risultati dell'analisi ad interim di efficacia hanno superato il limite statistico predeterminato del protocollo per il confronto Herceptin per 1 anno versus osservazione. Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) era 0,54 (IC al 95% 0,44 - 0,67) che si traduce in un beneficio assoluto, in termini di tasso di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, di 7,6 punti percentuali (85,8 % rispetto a 78,2 %) a favore del braccio trattato con Herceptin.

Dopo un follow-up mediano di 8 anni è stata eseguita un'analisi finale che ha evidenziato che il trattamento con Herceptin per un anno è associato a una riduzione del rischio del 24% rispetto alla sola osservazione (HR=0,76, IC al 95% 0,67 - 0,86). Ciò si traduce in un beneficio assoluto in termini di un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 anni di 6,4 punti percentuali a favore del trattamento con Herceptin per un anno.

In quest'analisi finale, il prolungamento del trattamento con Herceptin per una durata di due anni non ha evidenziato alcun beneficio supplementare rispetto al trattamento per 1 anno [HR DFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) di 2 anni versus 1 anno = 0,99 (IC al 95 %: 0,87 - 1,13), valore di p=0,90 e HR OS=0,98 (0,83 - 1,15); valore di p = 0,78]. Il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro asintomatica è risultato aumentato nel braccio di trattamento per 2 anni (8,1 % versus 4,6 % nel braccio di trattamento per 1 anno). Un numero maggiore di pazienti ha avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento per 2 anni (20,4%) rispetto al braccio di trattamento per 1 anno (16,3%).

Negli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 Herceptin è stato somministrato in associazione con paclitaxel, dopo chemioterapia con AC.

La doxorubicina e la ciclofosfamide sono stati somministrati in concomitanza come segue:

- doxorubicina in push endovenoso, 60 mg/m^2, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli.
- ciclofosfamide endovenosa, 600 mg/m^2 in 30 minuti, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli

Il paclitaxel, in combinazione con Herceptin, è stato somministrato come segue:

- paclitaxel per via endovenosa - 80 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta alla settimana per 12 settimane,

o

- paclitaxel per via endovenosa - 175 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 1 di ogni ciclo).

I risultati di efficacia della analisi combinata degli studi NSAPB B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS* sono riassunti nella Tabella 7. La durata mediana del follow-up era di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

Tabella 7 Riassunto dei risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS*

Parametro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard Ratio *versus* AC→P (95% CI) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p<0,0001
Decesso (evento di OS): N° di pazienti con evento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p=0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*Alla durata mediana del follow-up di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

**Il valore di p per la OS non ha superato il limite statistico predeterminato per il confronto AC→PH versus AC→P.

Relativamente all'*endopoint* primario, DFS, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva di malattia. L'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni dell'11,8% (87,2% versus 75,4%) a favore del braccio AC→PH (Herceptin).
Nel momento di un aggiornamento sulla sicurezza, dopo un follow-up mediano di 3,5-3,8 anni, un'analisi della DFS ha riconfermato l'entità del beneficio mostrato nell'analisi finale della DFS. Nonostante il *cross-over* di Herceptin nel braccio di controllo, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva della malattia. L'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è anche risultata in una riduzione del 37% del rischio di decesso.

L'analisi finale prepianificata della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831, è stata condotta nel momento in cui si sono verificati 707 decessi (follow-up mediano di 8,3 anni nel gruppo AC→PH). Rispetto a quanto osservato con il trattamento AC→P, il trattamento con AC→PH ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR stratificato = 0,64; IC al 95% [0,55 - 0,74]; valore di p log-rank < 0,0001). A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza pari

all'86,9% nel braccio AC→PH e al 79,4% nel braccio AC→P, con un beneficio assoluto del 7,4% (IC al 95%: 4,9% - 10,0%).
I risultati finali di OS emersi dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 sono riassunti nella Tabella 8 sottostante.

Tabella 8 Analisi finale della sopravvivenza globale emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831

Parametro	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valore di p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC al 95%)
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 – 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

L'analisi della DFS è stata condotta anche all'analisi finale della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831. I risultati aggiornati dell'analisi della DFS (HR stratificato = 0,61; IC al 95% [0,54 – 0,69]) hanno mostrato un beneficio in termini di DFS simile a quello osservato nell'analisi definitiva primaria della DFS, nonostante il 24,8% dei pazienti del braccio AC→P abbia effettuato il crossover al trattamento con Herceptin. A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza libera da malattia pari al 77,2% (IC al 95%: 75,4% - 79,1%) nel braccio AC→PH, con un beneficio assoluto dell'11,8% rispetto al braccio AC→P.

Nello studio BCIRG 006 Herceptin è stato somministrato in associazione con docetaxel, dopo chemioterapia con AC (AC→DH) o in associazione con docetaxel e carboplatino (DCarbH).

Il docetaxel è stato somministrato come segue:

- docetaxel per via endovenosa - 100 mg/m^2 come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 2 del primo ciclo di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

o

- docetaxel per via endovenosa - 75 mg/m^2 come infusione endovenosa della durata di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (giorno 2 del primo ciclo, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

seguito da:

- carboplatino – all'AUC target = 6 mg/ml/min somministrato come infusione endovenosa della durata di 30-60 minuti ripetuto ogni 3 settimane per un totale di sei cicli

Herceptin era somministrato una volta alla settimana in combinazione con la chemioterapia e successivamente ogni 3 settimane per un totale di 52 settimane.

I risultati di efficacia dello studio BCIRG 006 sono riassunti nelle Tabelle 9 e 10. La durata mediana del follow-up era di 2,9 anni nel braccio AC→D e di 3,0 anni in ognuno dei bracci AC→DH e DCarbH.

Tabella 9 Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

Parametro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard Ratio *versus* AC→D (95% IC) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia			
N° di pazienti con evento	195	134	0,61 (0,49-0,77) p<0,0001
Recidiva a distanza			
N° di pazienti con evento	144	95	0,59 (0,46-0,77) p<0,0001
Decesso (evento di OS)			
N° di pazienti con evento	80	49	0,58 (0,40-0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; AC→DH = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel in associazione con trastuzumab; IC = intervallo di confidenza.

Tabella 10 Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Parametro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard Ratio *versus* AC→D (95% IC)
Sopravvivenza libera da malattia			
N° di pazienti con evento	195	145	0,67 (0,54-0,83) p=0,0003
Recidiva a distanza			
N° di pazienti con evento	144	103	0,65 (0,50-0,84) p=0,0008
Decesso (evento di OS)			
N° di pazienti con evento	80	56	0,66 (0,47-0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino e trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Nello studio BCIRG 006 relativamente all'*endpoint* primario, DFS, l'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, di 5,8 punti percentuali (86,7 % versus 80,9 %) a favore del braccio AC→DH (Herceptin) e di 4,6 punti percentuali (85,5 % versus 80,9 %) a favore del braccio DCarbH (Herceptin) rispetto a AC→D.

Nello studio BCIRG 006, 213/1075 pazienti nel braccio DCarbH (TCH), 221/1074 pazienti nel braccio AC→DH (AC→TH) e 217/1073 nel braccio AC→D (AC→T) avevano un performance status di Karnofsky ≤90 (80 o 90). Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) in questo sottogruppo di pazienti (hazard ratio = 1,16; 95% IC [0,73; 1,83] per il braccio DCarbH (TCH) versus AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97; 95% IC [0,60; 1,55] per il braccio AC→DH (AC→TH) versus AC→D).

In aggiunta è stata condotta una analisi *post-hoc* esplorativa sui dati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici, così come riassunto nella Tabella 11:

Tabella11 Analisi *post-hoc* esplorativa sui risultati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici

	AC→PH (*versus* AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)*	AC→DH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)
Analisi primaria di efficacia DFS Hazard ratios (IC 95%) valore di p	 0,48 (0,39; 0,59) p<0.0001	 0,61 (0,49; 0,77) p< 0.0001	 0,67 (0,54; 0,83) p=0.0003
Analisi esplorativa p*ost-hoc* con eventi di DFS e cardiaci sintomatici Hazard ratios (IC 95%)	 0,64 (0,53; 0,77)	 0,70 (0,57; 0,87)	 0,71 (0,57; 0,87)

A: doxurobicina; C: ciclosfosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervallo di confidenza
*Al momento dell'analisi finale della DFS. La durata mediana del follow-up è stata di 1,8 anni nel braccio AC→P e di 2,0 anni nel braccio AC→PH.

Carcinoma mammario in fase inziale (contesto neoadiuvante-adiuvante)

Ad oggi non sono disponibili risultati che confrontino l'efficacia di Herceptin somministrato con la chemioterapia nel contesto adiuvante rispetto al contesto neoadiuvante/adiuvante.

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante, lo studio MO16432, studio clinico multicentrico, randomizzato, era disegnato per valutare l'efficacia clinica della somministrazione concomitante di Herceptin con la chemioterapia neoadiuvante contenente sia un'antraciclina che un taxano, seguiti da Herceptin in adiuvante, fino ad un totale di 1 anno di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con nuova diagnosi di EBC localmente avanzato (stadio III) o EBC infiammatorio. Pazienti con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante in concomitanza ad Herceptin neoadiuvante-adiuvante o chemioterapia neoadiuvante da sola.

Nello studio MO16432, Herceptin (dose di carico di 8 mg/kg, seguiti da 6 mg/kg nel mantenimento ogni 3 settimane) è stato somministrato in concomitanza a 10 cicli di chemioterapia neoadiuvante come segue:

- Doxorubicina 60 mg/m^2 e paclitaxel 150 mg/m^2, somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli,

seguiti da
- Paclitaxel 175 mg/m^2 somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli,

seguiti da
- CMF il giorno 1 e 8 ogni 4 settimane per 3 cicli,

seguiti dopo la chirurgia da
- cicli aggiuntivi di Herceptin adiuvante (al completamento di 1 anno di terapia).

I risultati di efficacia dello studio MO16432 sono riassunti nella Tabella 12. La durata mediana del follow-up nel braccio contenente Herceptin era di 3,8 anni.

Tabella 12 Risultati di efficacia dello studio MO16432

Parametro	Chemioterapia + Herceptin (n=115)	Sola chemioterapia (n=116)	
Sopravvivenza libera da eventi N° di pazienti con evento	 46	 59	Hazard Ratio (IC 95%) 0,65 (0,44; 0,96) p=0,0275
Risposte patologiche complete totali* (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	P=0,0014
Sopravvivenza globale N° di pazienti con evento	 22	 33	Hazard Ratio (IC 95%) 0,59 (0,35; 1,02) p=0,0555

* definite come l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari

E' stato stimato un beneficio assoluto di 13 punti percentuali a favore del braccio contenente Herceptin in termini di tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (65% versus. 52%).

Carcinoma gastrico metastatico

Herceptin è stato studiato in uno studio randomizzato, in aperto, di fase III ToGA (BO18255) in associazione con chemioterapia verso la sola chemioterapia.

La chemioterapia è stata somministrata come segue:

- capecitabina - 1000 mg/m^2 per via orale due volte al giorno per 14 giorni ogni 3 settimane per 6 cicli (dalla sera del giorno 1 al mattino del giorno 15 di ogni ciclo)

o

- 5-fluorouracile per via endovenosa - 800 mg/m^2/die in infusione endovenosa continua per 5 giorni, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (dal giorno 1 al giorno 5 di ogni ciclo)

Ciascuno dei due farmaci è stato somministrato con:

- cisplatino - 80 mg/m^2 ogni 3 settimane per 6 cicli, somministrato il giorno 1 di ogni ciclo.

I risultati di efficacia dello studio BO18225 sono riassunti nella Tabella 13:

Tabella 13 Risultati di efficacia dello studio BO18225

Parametro	**FP N = 290**	**FP+H N = 294**	**HR (IC 95%)**	**Valore di p**
Sopravvivenza globale, mediana mesi	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Sopravvivenza libera da progressione, mediana mesi	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tempo alla progressione di malattia, mediana mesi	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Percentuale di risposte globali, %	34,5 %	47,3 %	1,70[a] (1,22 2,38)	0,0017
Durata della risposta, mediana mesi	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP+H: fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin
FP: fluoropirimidina/cisplatino
a Odds ratio

Sono stati arruolati nello studio pazienti non precedentemente trattati per adenocarcinoma HER2 positivo inoperabile localmente avanzato o recidivante e/o metastatico dello stomaco o della giunzione gastroesofagea, non candidati a trattamento con intento curativo. L'*endpoint* primario era la sopravvivenza globale, definita come il tempo dalla data di randomizzazione alla data del decesso per qualsiasi causa. Nel momento dell'analisi, un totale di 349 pazienti randomizzati erano deceduti: 182 pazienti (62,8 %) nel braccio di controllo e 167 pazienti (56,8 %) nel braccio di trattamento. La maggior parte dei decessi era dovuta ad eventi correlati al tumore sottostante.

L'analisi post-hoc su sottogruppi indica che gli effetti positivi del trattamento sono limitati ai tumori con livelli più elevati di proteina HER2 (IHC 2+/FISH+ o IHC 3+). La sopravvivenza globale mediana nel sottogruppo con elevati livelli di iperespressione HER2 è stata di 11,8 mesi verso 16 mesi, HR 0,65 (IC 95 % 0,51-0,83) e la sopravvivenza libera da progressione è stata di 5,5 mesi verso 7,6 mesi, HR 0,64 (IC 95 % 0,51-0,79) nel braccio FP verso il braccio FP+H, rispettivamente. L'HR per la sopravvivenza globale è stato 0,75 (IC 95 % 0,51-1,11) nel gruppo IHC2+/FISH+ e 0,58 (IC 95 % 0,41-0,81) nel gruppo IHC3+/FISH+.

In un'analisi esplorativa di sottogruppo effettuata nello studio ToGA (BO18255), non vi è stato apparente beneficio in termini di sopravvivenza globale dovuto all'aggiunta di Herceptin in pazienti con ECOG PS 2 al basale [HR 0,96 (IC 95% 0,51-1,79)], malattia non misurabile [HR 1,78 (IC 95% 0,87-3,66)]e localmente avanzata [HR 1.20 (IC 95% 0,29-4,97)].

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha revocato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con Herceptin in tutti i sottogruppi nella popolazione pediatrica nel carcinoma gastrico e mammario (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di trastuzumab è stata valutata mediante l'analisi di modello di farmacocinetica di popolazione utilizzando l'insieme dei dati provenienti da 1.582 soggetti, affetti da MBC HER2-positivo, EBC o carcinoma gastrico in stadio avanzato (AGC) oppure da altre forme tumorali, e volontari sani, nell'ambito di 18 studi di fase I, II e III in cui Herceptin veniva somministrato EV. Un modello a due compartimenti con eliminazione parallela lineare e non lineare dal compartimento centrale è stato utilizzato per descrivere il profilo concentrazione/tempo di trastuzumab. A causa di eliminazione non lineare, la clearance totale aumentava al diminuire della concentrazione. Pertanto, non si può dedurre alcun valore costante di emivita per trastuzumab. Il $t_{1/2}$ si riduce con concentrazioni decrescenti entro un intervallo di dosi (vedere Tabella 16). I pazienti affetti da MBC ed EBC presentavano valori simili dei parametri farmacocinetici [ad es. clearance (CL), il volume del compartimento centrale (V_c) e dell'esposizione allo stato stazionario prevista per la popolazione (C_{min}, C_{max} e AUC)]. La clearance lineare era pari a 0,136 l/die per l'MBC, 0,112 l/die per l'EBC e 0,176 l/die per l'AGC. I valori del parametro di eliminazione non lineare erano pari a 8,81 mg/die per la velocità massima di eliminazione (V_{max}) e a 8,92 µg/mL per la costante di Michaelis-Menten (K_m) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC. Il volume del compartimento centrale era pari a 2,62 l per i pazienti con MBC ed EBC e a 3,63 l per i pazienti affetti da AGC. Oltre alla forma tumorale primaria, il modello di farmacocinetica di popolazione finale, ha identificato il peso corporeo, l'aspartato aminotransferasi nel siero e l'albumina come covariate statisticamente significative che incidono sull'esposizione a trastuzumab. Tuttavia, l'ampiezza dell'effetto di tali covariate sull'esposizione a trastuzumab ha suggerito un improbabile effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di trastuzumab.

I valori dell'esposizione previsti dalla farmacocinetica di popolazione (mediana con 5° - 95° percentile) ed i valori dei parametri farmacocinetici a concentrazioni clinicamente rilevanti (C_{max} e C_{min}) per i pazienti affetti da MBC, EBC e AGC trattati mediante i regimi posologici approvati q1w (somministrazione settimanale) e q3w (somministrazione ogni tre settimane) sono illustrati nella Tabella 14 (Ciclo 1), Tabella 15 (stato stazionario) e Tabella 16 (parametri farmacocinetici).

Tabella 14 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione al ciclo 1 (mediana con 5° - 95° percentile) per i regimi di somministrazione EV di Herceptin in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ (µg.die/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	EBC	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	AGC	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	EBC	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabella 15 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione allo stato stazionario (5° - 95° percentile) per i regimi con somministrazione EV di Herceptin in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	$C_{min,ss}$ (µg/ml)	$C_{max,ss}$ (µg/ml)	$AUC_{ss,\ 0\text{-}21giorni}$ (µg.die/ml)	Tempo allo stato stazionario *** (settimana)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	EBC	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 -2771)	15
	AGC	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	EBC	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 -2734)	14

*$C_{min,ss}$ – C_{min} allo stato stazionario
**$C_{max,ss}$ = C_{max} allo stato stazionario
*** tempo al 90% dello stato stazionario

Tabella 16 Valori dei parametri farmacocinetici previsti per la popolazione allo stato stazionario per i regimi con somministrazione EV di Herceptin in pazienti affetti da MBC, EBC e AGC

Regime di somministrazione	Forma tumorale primaria	N	Intervallo CL totale dalla $C_{max,ss}$ alla $C_{min,ss}$ (l/die)	Intervallo $t_{1/2}$ dalla $C_{max,ss}$ alla $C_{min,ss}$ (die)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	MBC	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	EBC	390	0,158 - 0,253	17,5 – 26,6
	AGC	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg q1w	MBC	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	EBC	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Washout di trastuzumab
Il periodo di washout di trastuzumab è stato valutato in seguito alla somministrazione endovenosa q1w o q3w usando il modello farmacocinetico di popolazione. I risultati di queste simulazioni indicano che almeno il 95% dei pazienti raggiungerà concentrazioni <1 µg/ml (circa il 3% della $C_{min,ss}$ prevista per la popolazione o all'incirca il 97% del washout) entro 7 mesi.

Antigene solubile circolante
Le analisi esploratorie delle covariate con informazioni per un solo sottogruppo di pazienti hanno suggerito che i soggetti con livelli superiori di antigene solubile HER2-ECD (SHED) presentavano una clearance non lineare più rapida (K_m inferiore) ($p < 0,001$). È emersa una correlazione tra i livelli di antigene solubile e di SGOT/AST; parte dell'impatto dell'antigene solubile sulla clearance è imputabile ai livelli di SGOT/AST.

Non ci sono dati sul livello di dominio extracellulare circolante del recettore HER2 (antigene solubile) nel siero di pazienti affetti da carcinoma gastrico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità correlata alle dosi singole o ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, né di tossicità della riproduzione in studi sulla teratologia, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Herceptin non è genotossico. Uno studio sul trealoso, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di Herceptin, o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina cloridrato
L-istidina
diidrato di α,α-trealoso
polisorbato 20

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato o diluito con altri medicinali diversi da quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Non diluire con soluzioni di glucosio in quanto queste provocano aggregazione della proteina.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili la soluzione ricostituita rimane fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a temperatura compresa tra 2 °C e 8 C. I residui di soluzione ricostituita devono essere eliminati.

Le soluzioni di Herceptin per infusione in sacche di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene contenenti 9 mg/mL (0,9 %) di cloruro di sodio soluzione iniettabile rimangono fisicamente e chimicamente stabili per 24 ore a temperatura non superiore ai 30°C.

Da un punto di vista microbiologico la soluzione ricostituita e la soluzione per infusione di Herceptin devono essere usate immediatamente. Il prodotto non deve essere conservato una volta ricostituito e diluito, a meno che ciò sia avvenuto in condizioni di asepsi controllate e validate. Se il prodotto non viene usato immediatamente, il periodo e le condizioni di conservazione durante l'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafi 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di Herceptin:
Un flaconcino da 15 mL di vetro trasparente tipo I con chiusura di gomma butilica laminata con film di fluoro-resina contiene 150 mg di trastuzumab.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Attenersi alle idonee tecniche di asepsi. Ogni flaconcino di Herceptin è ricostituito con 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili (non fornita). Evitare l'uso di altri solventi per ricostituzione. Si ottengono così 7,4 mL di soluzione per dose singola, contenente circa 21 mg/mL di trastuzumab, con un pH pari a circa 6,0. Una eccedenza di volume pari al 4 % garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 150 mg.

Herceptin deve essere maneggiato con attenzione durante il procedimento di ricostituzione. L'eccessiva formazione di schiuma provocata durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita possono determinare problemi in termini di quantità di Herceptin che può essere prelevata dal flaconcino.

La soluzione ricostituita non deve essere congelata.

<u>Istruzioni per la ricostituzione</u>:

1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 mL di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente Herceptin liofilizzato, dirigendo il getto verso la sostanza liofilizzata.
2) Fare roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. NON AGITARE!

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Herceptin assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

Volume (mL) = **Peso Corporeo** (kg) x **dosaggio** (**4** mg/kg per la dose di carico o **2** mg/kg per la dose di mantenimento)
21 (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

Volume (mL) = **Peso Corporeo** (kg) x **dosaggio** (**8** mg/kg per la dose di carico o **6** mg/kg per la dose di mantenimento)
21 (mg/mL, concentrazione di soluzione ricostituita)

Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla nella sacca per infusione contenente 250 mL di soluzione di cloruro di sodio 0,9 %. Non utilizzare soluzioni contenenti glucosio (vedere paragrafo 6.2). La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente. Se diluita secondo i metodi di asepsi, può essere conservata per 24 ore (conservare a temperatura non superiore ai 30°C).

Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate visivamente per controllare la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate.

Herceptin è unicamente monouso, poiché il prodotto non contiene conservanti. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Non sono state osservate incompatibilità tra Herceptin e le sacche di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 28 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino da 5 ml contiene 600 mg di trastuzumab, un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione

Soluzione da chiara limpida a opalescente, da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno un'antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.

- in associazione a paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.

- in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affette da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se pertinente) (vedere paragrafo 5.1).

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.

- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia adiuvante con Herceptin, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con Herceptin deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella somministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

È importante controllare l'etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Herceptin formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.
Il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa, somministrati ogni tre settimane (q3w), è stato esaminato nello studio MO22982 (vedere paragrafo 4.8).

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il farmaco che si sta preparando e somministrando sia Herceptin (trastuzumab) e non Kadcyla (trastuzumab emtansine).

Posologia

La dose raccomandata per Herceptin formulazione sottocutanea è 600 mg indipendentemente dal peso del paziente. Non è richiesto nessun aumento della dose. Questa dose deve essere somministrata per via sottocutanea in 2-5 minuti ogni tre settimane.

Nello studio registrativo (BO22227) Herceptin formulazione sottocutanea è stato somministrato nel contesto neoadiuvante/adiuvante a pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale. Il regime di chemioterapia preoperatoria è consistito in docetaxel (75 mg/m²) seguito da FEC (5FU, epirubicina e ciclofosfamide) a dose standard.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di associazione.

Durata del trattamento
I pazienti con MBC devono essere trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia. I pazienti con EBC devono essere trattati con Herceptin per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifichi per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione del dosaggio
Non sono state effettuate riduzioni di dosaggio di Herceptin nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa di complicazioni legate alla neutropenia. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per informazioni su come ridurre o ritardare il dosaggio.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto ai valori basali E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF a distanza di 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione,

oppure se si sviluppa insufficienzaacardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF) sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi dimenticate
Se il paziente ha dimenticato una dose di Herceptin formulazione sottocutanea, si raccomanda di somministrare la successiva dose di 600 mg (ovvero la dose dimenticata) il prima possibile. L'intervallo tra le somministrazioni consecutive di Herceptin formulazione sottocutanea non deve essere inferiore a tre settimane.

Particolari popolazioni di pazienti
Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specifici negli anziani e nei soggetti con alterazione della funzionalità renale o epatica. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e l'alterazione della funzionalità renale non hanno inciso sulla disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Herceptin nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

La dose di 600 mg deve essere somministrata unicamente mediante iniezione sottocutanea in 2-5 minuti ogni tre settimane. Il sito di iniezione deve essere alternato tra la coscia sinistra e quella destra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm dal precedente punto di iniezione e mai in zone in cui la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita. Durante il trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci deve avvenire possibilmente mediante iniezione in altri siti. I pazienti devono essere posti sotto osservazione per sei ore dopo la prima iniezione e per due ore dopo le iniezioni successive per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni correlate alla somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Per istruzioni sull'impiego e la manipolazione di Herceptin formulazione sottocutanea, consultare il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a trastuzumab, alle proteine murine, alla ialuronidasi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie maligne avanzate o che necessita di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire un'adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a Herceptin nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con Herceptin sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF) (Classe II-IV secondo la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con Herceptin in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel o docetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina), sono risultati di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per es. ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con Herceptin, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antraciclina e ciclofosfamide, devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame obiettivo, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può aiutare a identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. La valutazione della funzionalità cardiaca, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di Herceptin. Prima di decidere per il trattamento con Herceptin deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab potrebbe permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Herceptin. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con Herceptin potrebbero essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di Herceptin. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiovascolari successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (ad esempio ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nell'identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6-8 settimane). Nei pazienti che fanno osservare una riduzione continua della funzione ventricolare sinistra, ma rimangono asintomatici, il medico deve valutare la possibilità di interrompere la terapia se Herceptin non ha apportato alcun beneficio clinico.

La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di Herceptin in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce ≥ 10 punti rispetto ai valori basali E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF a distanza di 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure si sviluppa CHF sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con Herceptin si manifesta un'insufficienza cardiaca sintomatica, quest'ultima deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per CHF. La maggior parte dei pazienti che hanno sviluppato CHF o una disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard per CHF a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con Herceptin ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto delMBC.

Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con Herceptin, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di Herceptin e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, la valutazione cardiologica, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di Herceptin. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di Herceptin, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II–IV) precedente o in corso, LVEF < 55%, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (ipertensione controllata da un trattamento medico standard idoneo) e versamento pericardico con effetto emodinamico sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante dell'EBC con Herceptin. In tali pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

È stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con EBC, quando Herceptin (formulazione endovenosa) era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline ed era più marcato quando Herceptin (formulazione endovenosa) era somministrato in concomitanza con i taxani rispetto a quando era somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si è verificata entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti nel quale era disponibile un *follow-up* mediano di 5,5 anni (BCIRG006) è stato osservato un aumento continuativo nella percentuale cumulativa di eventi cardiaci sintomatici o di LVEF (fino a 2,37%) in pazienti a cui era somministrato Herceptin in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino ed Herceptin).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio per un evento cardiaco e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale prima o dopo l'avvio della terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10-15 punti e uso precedente o concomitante di medicinali antipertensivi. Nei pazienti trattati con Herceptin dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca si è associato a una più elevata dose cumulativa di antracicline somministrata prima dell'avvio della terapia con Herceptin e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m^2.

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, Herceptin dovrebbe essere somministrato in concomitanza con le antracicline solo in pazienti naive alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline, ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m^2 o di epirubicina 360 mg/m^2.

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi ed Herceptin nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore

chemioterapia citotossica. In altre situazioni la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

Ad oggi l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab e regimi a basse dosi di antracicline è limitata a due studi clinici(MO16432 e BO22227).

Nello studio registrativo MO16432, Herceptin è stato somministrato in concomitanza a tre cicli di chemioterapia neoadiuvante contentente doxorubicina (dose cumulativa di doxorubicina 180 mg/m^2). L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era 1,7% nel braccio contenente Herceptin .

Nello studio registrativo BO22227, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante contenente quattro cicli di epirubicina (dose cumulativa di 300 mg/m^2); ad un follow-up mediano di 40 mesi, l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è stata del 0.0% nel braccio contenente Herceptin endovena e 0.7% nel braccio contenente Herceptin sottocute.
In pazienti con basso peso corporeo (<59 kg, il più basso quartile di peso corporeo) la dose fissa utilizzata nel braccio contenente Herceptin sottocute non era associata ad un aumentato rischio di eventi cardiaci o ad una riduzione significativa del LVEF.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

Reazioni correlate alla somministrazione

Con Herceptin formulazione sottocutanea, sono state osservate reazioni correlate alla somministrazione (ARR). Per ridurre il rischio di ARR si può ricorrere a premedicazione.

Sebbene negli studi clinici con Herceptin formulazione sottocutanea non siano state riferite ARR gravi come dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno e distress respiratorio, si deve prestare attenzione poiché tali reazioni si sono verificate con la formulazione endovenosa. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali ARR per sei ore dopo la prima iniezione e per due ore dopo le iniezioni successive. Queste reazioni possono essere trattate con un analgesico/antipiretico come la meperidina o il paracetamolo, oppure con un antistaminico come la difenidramina. Le reazioni gravi a Herceptin endovenoso sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni si sono associate a un decorso clinico culminato in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una ARR fatale. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3).

Eventi polmonari

Si raccomanda cautela con Herceptin formulazione sottocutanea poiché sono stati riferiti eventi polmonari severi con l'uso della formulazione endovenosa nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali e possono manifestarsi come parte di una reazione correlata all'infusione o con insorgenza tardiva. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti anti-neoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già nota. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3). In presenza di infiammazione polmonare occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra Herceptin e i medicinali co-somministrati in durante gli studi clinici.

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica di altri agenti antineoplastici

I dati farmacocinetici emersi dagli studi BO15935 e M77004 condotti su donne affette da MBC HER2 positivo hanno suggerito che l'esposizione a paclitaxel e doxorubicina (e ai loro metaboliti principali 6-α-idrossipaclitaxel, POH e doxorubicinolo, DOL) non veniva alterata in presenza di trastuzumab (dose di carico da 8 mg/kg o 4 mg/kg EV seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane o 2 mg/kg settimanalmente EV, rispettivamente).
Trastuzumab può però aumentare l'esposizione complessiva di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'impatto clinico dell'aumento di questo metabolita non erano chiari.
I dati emersi dallo studio JP16003, uno studio a braccio singolo su Herceptin (dose di carico da 4 mg/kg ev e 2 mg/kg EV settimanalmente) e docetaxel (60 mg/m^2 EV) condotto su donne giapponesi con MBC HER2 positivohanno suggerito che la somministrazione concomitante di Herceptin non aveva effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di docetaxel. Lo studio JP19959 è stato un sottostudio di BO18255 (ToGA), condotto su pazienti giapponesi di ambo i sessi con tumore gastrico in stadio avanzato per valutare la farmacocinetica di capecitabina e cisplatino usati con o senza Herceptin. I risultati di questo sottostudio hanno suggerito che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per es. 5-FU) della capecitabina non risulta influenzata dall'uso concomitante di cisplatino o dall'uso concomitante di cisplatino più Herceptin. La capecitabina ha però mostrato concentrazioni più alte e un'emivita maggiore quando associata aHerceptin. I dati hanno inoltre indicato che la farmacocinetica di cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante di capecitabina, né dall'uso concomitante di capecitabina più Herceptin.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inaperabile HER2 positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha impattato sulla farmacocinetica del carboplatino.

Effetto degli agenti antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Confrontando le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo somministrazione di Herceptinin monoterapia (dose di carico da 4 mg/kg /2 mg/kg settimanalmente EV) e le concentrazioni sieriche osservate in donne giapponesi con MBC HER2 positivo (studio JP16003), non è stata rilevata alcuna evidenza di un effetto sulla PK di trastuzumab derivante dalla somministrazione concomitante di docetaxel.

Il confronto dei risultati di PK di due studi di fase II (BO15935 e M77004) e di uno studio di fase III (H0648g) nei quali i pazienti sono stati trattati in concomitanza con Herceptin e paclitaxel e di due studi di fase II nei quali Herceptin è stato somministrato in monoterapia (W016229 e MO16982), in donne con MBC HER2 positivo indica che le concentrazioni sieriche minime singole e medie di trastuzumab intra- e interstudio sono state diverse, ma non è emerso un chiaro effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici di trastuzumab provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin, paclitaxel e doxorubicina, ed i dati di farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui Herceptin era stato somministrato in monoterapia (H0649g) o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), hanno suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione
Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per 7 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza
Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *Cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. È stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120-150 di gestazione). Non è noto se Herceptin possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, la somministrazione di Herceptin deve essere evitata in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, in donne in gravidanza trattate con Herceptin sono stati riportati casi di alterazione della funzionalità e/o della crescita renale fetale in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale. Nel caso si verifichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. È auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con Herceptin o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con Herceptin o nei 7 mesi successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento
Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus* durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa, ha dimostrato che trastuzumab è secreto nel latte. La presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con Herceptin e durante i 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Herceptin non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Occorre tuttavia consigliare ai pazienti che sviluppano sintomi correlati alla somministrazione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni riferite finora con l'uso di Herceptin (formulazione endovenosa e formulazione sottocutanea) vi sono: disfunzione cardiaca, reazioni correlate alla somministrazione, ematotossicità (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse polmonari.

Il profilo di sicurezza di Herceptin formulazione sottocutanea (valutato in 298 e 297 pazienti trattati rispettivamente con la formulazione endovenosa e con la formulazione sottocutanea) nello studio registrativo sull'EBC è stato complessivamente simile al profilo di sicurezza noto della formulazione endovenosa.

Gli eventi avversi severi (definiti in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del *National Cancer Institute* (grado NCI CTCAE ≥ 3) versione 3.0) sono risultati equamente distribuiti tra le due formulazioni di Herceptin (rispettivamente 52,3% *versus* 53,5% per la formulazione endovenosa rispetto alla formulazione sottocutanea).

Alcuni eventi/reazioni avversi/e sono stati/e riferiti/e con una frequenza maggiore per la formulazione sottocutanea:

- Eventi avversi gravi (identificati per la maggior parte nell'ambito di un ricovero ospedaliero o di un prolungamento di un ricovero): 14,1% per la formulazione endovenosa versus 21,5% per la formulazione sottocutanea. La differenza nei tassi di eventi avversi gravi tra le formulazioni è stata principalmente dovuta a infezioni associate o meno a neutropenia (4,4% versus 8,1%) ed eventi cardiaci (0,7% *versus* 1,7%).
- Infezioni postoperatorie delle ferite chirurgiche (severe e/o gravi): rispettivamente 1,7% versus 3,0% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea;
- Reazioni correlate alla somministrazione: rispettivamente 37,2% *versus* 47,8% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea a dose fissa durante la fase di trattamento.
- Ipertensione: rispettivamente 4,7% versus 9,8% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea.

Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse manifestatesi con la formulazione endovenosa

In questa sezione sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella Tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state riportate in associazione all'uso di Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi.

Tabella 1: Effetti indesiderati riferiti con Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N = 8386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Herpes zoster	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Erisipela	Comune
	Cellulite	Comune
	Faringite	Comune
	Sepsi	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione tumorale	Non nota
Patologie del sistema Emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Riduzione della conta dei leucociti/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia Immune	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	[+]Reazione anafilattica	Non nota
	[+]Shock anafilattico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione di peso/perdita di peso	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
	Pensieri anomali	Comune
Patologie del sistema nervoso	[1]Tremore	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Atassia	Comune
	Paresi	Raro
	Edema cerebrale	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Aumento della lacrimazione	Molto comune
	Secchezza oculare	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del Labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	[1]Riduzione della pressione arteriosa	Molto comune
	[1]Incremento della pressione arteriosa	Molto comune
	[1]Irregolarità del battito cardiaco	Molto comune
	[1]Palpitazioni	Molto comune
	[1]Flutter cardiaco	Molto comune
	Riduzione della frazione di eiezione*	Molto comune
	[+]Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	[+1]Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Pericardite	Non nota
	Bradicardia	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
Patologie vascolari	Vampate di calore	Molto comune
	[+1]Ipotensione	Comune
	Vasodilatazione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e Mediastiniche	[+1]Respiro sibilante	Molto comune
	[+]Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	[+]Polmonite	Comune
	Asma	Comune
	Affezione polmonare	Comune
	[+]Versamento pleurico	Comune
	Infiammazione polmonare	Raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	[+]Fibrosi polmonare	Non nota
	[+]Distress respiratorio	Non nota
	[+]Insufficienza respiratoria	Non nota
	[+]Infiltrato polmonare	Non nota
	[+]Edema polmonare acuto	Non nota
	[+]Sindrome da distress respiratorio acuto	Non nota
	[+]Broncospasmo	Non nota
	[+]Ipossia	Non nota
	[+]Riduzione della saturazione d'ossigeno	Non nota
	Edema laringeo	Non nota
	Ortopnea	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Malattia interstiziale polmonare	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	[1]Rigonfiamento delle labbra	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Pancreatite	Comune
	Emorroidi	Comune
	Secchezza delle fauci	Comune
Patologie epatobiliari	Danno epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità epatica	Comune
	Ittero	Raro
	Insufficienza epatica	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Rash	Molto comune
	[1]Rigonfiamento del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Alterazioni delle unghie	Molto comune
	Eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Rash maculopapulare	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	[1]Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dorsalgia	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Mal di collo	Comune
	Dolore alle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Disordini renali	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota
	Insufficienza renale	Non nota
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia Polmonare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione della mammella/ mastite	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi simil-influenzali	Molto comune
	Reazione all'infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione delle mucose	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

+ Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.

1 Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a reazioni correlate alla somministrazione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.

***** Osservata con la terapia di combinazione a seguito del trattamento con antracicline e in combinazione con i taxani.

Descrizione delle reazioni avverse specifiche

Disfunzione cardiaca

Lo scompenso cardiaco congestizio (Classe NYHA II-IV) è una reazione avversa comune associata all'impiego di Herceptin ed è stata associata a un esito fatale. In pazienti trattati con Herceptin sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, S3 gallop, ridotta frazione di eiezione ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi sul trattamento adiuvante dell'EBC con Herceptin formulazione endovenosa somministrato in associazione a chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico scompenso cardiaco congestizio sintomatico) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ovvero in quelli che non avevano ricevuto Herceptin) e in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato sequenzialmente dopo un taxano (0,3-0,4%). La percentuale è risultata maggiore nei pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di Herceptin e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Quando Herceptin è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaco di Classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF (classe NYHA III e IV) severa nel braccio di Herceptin di 1 anno di terapia con Herceptin (analisi combinata dei due bracci di trattamento con Herceptin) è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.
Nel 71,4% dei pazienti trattati con Herceptin è stata osservata reversibilità della CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF ≥50 % dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica.

Dopo il completamento del trattamento con Herceptin si è verificato circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con Herceptin formulazione endovenosa l'incidenza di disfunzione cardiaca è variata tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel rispetto all'1% - 4% per paclitaxel in monoterapia. Per quanto riguarda la monoterapia, il tasso era di 6% - 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide (27%), ed era significativamente maggiore rispetto ad antracicline/ciclofosfamide in monoterapia (7% - 10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio sintomatico è risultata essere 2,2% nei pazienti in trattamento con Herceptin e docetaxel rispetto a 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%) che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per lo scompenso cardiaco congestizio.

Reazioni correlate alla somministrazione/ipersensibilità

Negli studi clinici su Herceptin sono state osservate reazioni correlate alla somministrazione (ARR)/ reazioni di ipersensibilità come brividi e/o febbre, dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, distress respiratorio, rash, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). Il tasso di ARR di tutti i gradi è variato tra gli studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità

Neutropenia febbrile e leucopenia sono eventi osservati molto comunemente. Reazioni avverse che si sviluppano comunemente hanno incluso: anemia, trombocitopenia e neutropenia. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari

Reazioni avverse polmonari severe si verificano in associazione all'uso di Herceptin e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, a titolo esemplificativo, infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate associate alla formulazione sottocutanea

Reazioni correlate alla somministrazione

Nello studio registrativo l'incidenza delle ARR di tutti i gradi è stata del 37,2% con Herceptin formulazione endovenosa e del 47,8% con Herceptin formulazione sottocutanea; eventi severi di grado 3 sono stati riferiti rispettivamente nel 2,0% e nell'1,7% dei pazientidurante la fase di trattamento; non sono stati osservati eventi severi di grado 4 o 5. Tutte le ARR severe associate a Herceptin formulazione sottocutanea si sono manifestate durante la somministrazione concomitante della chemioterapia. L'evento severo più frequente è stato l'ipersensibilità al farmaco.

Le reazioni sistemiche hanno incluso ipersensibilità, ipotensione, tachicardia, tosse e dispnea. Le reazioni locali hanno incluso eritema, prurito, edema rash e dolore nel punto di iniezione.

Infezioni
Il tasso di infezioni severe (grado NCI CTCAE ≥ 3) è stato del 5,0% *versus* il 7,1%, rispettivamente nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea.

Il tasso di eventi avversi gravi in termini di infezioni (la maggior parte delle quali è stata identificata nell'ambito di un ricovero ospedaliero o di un prolungamento di un ricovero ospedaliero) è stato del 4,4% nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e dell'8,1% nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea. La differenza tra le formulazioni è stata osservata principalmente durante la fase di trattamento adiuvante (monoterapia) ed è stata dovuta soprattutto a infezioni di ferite postoperatorie, ma anche a diverse altre infezioni, quali infezioni delle vie respiratorie, pielonefrite acuta e sepsi. Tutti gli eventi si sono risolti in media entro 13 giorni nel braccio trattato con Herceptin endovenoso e in media entro 17 giorni nel braccio trattato con Herceptin sottocutaneo.

Eventi ipertensivi

Nello studio registrativo BO22227 più del doppio dei pazienti ha riferito ipertensione di tutti i gradi nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea (4,7% *versus* 9,8% rispettivamente per la formulazione endovenosa e per la formulazione sottocutanea), con una percentuale maggiore di pazienti con eventi severi (grado NCI CTCAE ≥ 3) rispettivamente < 1% *versus* 2,0% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea. Tutti i pazienti, eccetto uno, che hanno riferito una severa ipertensione presentavano ipertensione nell'anamnesi prima dell'ingresso nello studio. Alcuni degli eventi severi si sono verificati il giorno dell'iniezione.

Immunogenicità

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante di EBC, il 8,1% (24/296) dei pazienti trattati con Herceptin endovena e il 14,9% (44/295) dei pazienti trattati con Herceptin sottocute hanno sviluppato anticorpi contro trastuzumab (a prescindere dalla presenza di anticorpi al basale). Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 24 pazienti trattati con Herceptin endovena e in 4 dei 44 pazienti trattati con Herceptin sottocute. Il 20,0% dei pazienti trattati con Herceptin formulazione sottocutanea ha sviluppato anticorpi contro l'eccipiente ialuronidasi (rHuPH20).

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota; tuttavia, la farmacocinetica, l'efficacia (determinata in base alla risposta patologica completa [pCR]) e la sicurezza di Herceptin endovena e di Herceptin sottocute determinata dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR) non sono sembrate compromesse da questi anticorpi.

Informazioni dettagliate sulle misure da adottare per minimizzare i rischi, in conformità con il Piano di gestione dei rischi dell'UE, sono presentate nel paragrafo 4.4.

Passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa.

Lo studio MO22982 ha esaminato il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea, ponendosi come obiettivo primario la valutazione della preferenza del paziente per la somministrazione di trastuzumab per via endovenosa o sottocutanea. La sperimentazione ha analizzato 2 coorti (una trattata con la formulazione sottocutanea in flaconcino e l'altra con la formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) avvalendosi di un disegno di cross-over a 2 bracci, in base al quale 488 pazienti sono stati randomizzati a una di due diverse sequenze di trattamento con Herceptin somministrato ogni tre settimane (e.v. [Cicli 1-4]→ s.c. [Cicli 5-8] o s.c. [Cicli 1-4]→ e.v. [Cicli 5-8]). I pazienti erano soggetti sia naïve al trattamento con Herceptin e.v. (20,3%) oppure già precedentemente esposti a Herceptin e.v. (79,7%). Per la sequenza e.v. →s.c. (coorti combinate della formulazione sottocutanea in flaconcino e della formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) i tassi relativi agli eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati rispettivamente descritti prima dello switch (cicli 1-4) e dopo lo switch (cicli 5-8) come il 53,8% vs. il 56,4%; per la sequenza s.c.→e.v. (coorti combinate di s.c.in flanconcino e s.c. tramite dispositivo di somministrazione), il tasso di eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati descritti prima dello switch e dopo lo switch rispettivamente come il 65,4% vs. il 48,7%.
Prima dello switch (cicli 1-4) i tassi relativi all'insorgenza di eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3 e interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi sono risultati bassi (<5%) e analoghi ai tassi successivi allo switch (Cicli 5-8). Non sono stati segnalati eventi avversi di grado 4 o 5.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate singole dosi di Herceptin formulazione sottocutanea fino a un massimo di 960 mg senza aver riscontrato alcun effetto indesiderato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC03

Herceptin formulazione sottocutanea contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l'assorbimento dei farmaci somministrati in concomitanza per via sottocutanea.

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20-30% dei tumori mammari primari. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione

Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario
Herceptin deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato. L'iperespressione di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con Herceptin i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 2:

Tabella 2: Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC

Punteggio	**Modello di marcatura**	**Valutazione della iperespressione di HER2**
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2 o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai foglietti allegati alle confezioni di test FISH e CISH convalidati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo utilizzabile per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi convalidati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e abbastanza accurati da dimostrare l'iperespressione di HER2, e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma mammario metastatico

Formulazione endovenosa

Herceptin è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dall'iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più regimi chemioterapici per la malattia metastatica (Herceptin in monoterapia).

Herceptin è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti non sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. I pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m^2 somministrati in infusione nell'arco di 3 ore) con o senza Herceptin. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m^2 somministrati in infusione nell'arco di 1 ora) associato o meno a Herceptin, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di Herceptin in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. Tuttavia, l'associazione Herceptin più docetaxel è risultata efficace, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero o meno stati sottoposti a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperespressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di Herceptin in monoterapia ed Herceptin più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperespressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperespressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a Herceptin, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati era caratterizzato da una malattia IHC3+ e il 95% da una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico
Nella Tabella 3 sono riassunti i risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 3: Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**	**Terapia di associazione**			
	Herceptin[1] **N=172**	**Herceptin più paclitaxel[2]** **N=68**	**Paclitaxel[2]** **N=77**	**Herceptin più docetaxel[3]** **N=92**	**Docetaxel[3]** **N=94**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	16,4 (12,3-n.a.)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1. Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
2. Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
3. Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento di associazione Herceptin con anastrozolo
Herceptin è stato studiato in combinazione con anastrozolo per il trattamento di prima linea delle pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ad esempio recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con Herceptin più anastrozolo rispetto al braccio con anastrozolo in monoterapia (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta globale (16,5% rispetto a 6,7%), beneficio clinico (42,7% rispetto a 27,9%), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza globale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo in monoterapia sono passati a un regime contenente Herceptin dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico
Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 4: Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**		**Terapia di associazione**	
	Herceptin[1] **N=105**	**Herceptin[2]** **N=72**	**Herceptin più paclitaxel[3]** **N=32**	**Herceptin più docetaxel[4]** **N=110**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-n.a.)	13,6 (11-16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32-n.a.)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
3. Studio BO15935
4. Studio MO16419

Siti di progressione
La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione Herceptin-paclitaxel rispetto a paclitaxel in monoterapia (21,8% *versus* 45,7%; p = 0,004). Un numero maggiore di pazienti trattati con Herceptin e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% *versus* 6,5%; p = 0,377).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Formulazione endovenosa

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come un carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.
L'impiego di Herceptin nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati:
- Lo studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con Herceptin ogni tre settimane per uno e due anni e la sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con Herceptin per un anno e il trattamento con Herceptin per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere Herceptin è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSAPB B-31 e NCCTG N9831 che comprendono un'analisi combinata erano disegnati per valutare l'utilità clinica di associare il trattamento con Herceptin a paclitaxel dopo chemioterapia con AC; inoltre lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l'aggiunta di Herceptin con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.

- Lo studio BCIRG 006 era disegnato per valutare l'associazione del trattamento con Herceptin a docetaxel dopo chemioterapia con AC o a docetaxel e carboplatino in pazienti con EBC HER2 positivo dopo la chirurgia.

Il carcinoma mammario in fase iniziale nello studio BO16348 era limitato all'adenocarcinoma mammario primario, invasivo, operabile, con linfonodi ascellari positivi o linfonodi ascellari negativi, se con tumore di almeno 1 cm di diametro.

Nell'analisi congiunta degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831, l'EBC era limitato a donne con carcinoma mammario operabile ad alto rischio, definito come HER2 positivo e linfonodi ascellari positivi o HER2 positivo e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di alto rischio (dimensione del tumore > 1 cm e ER negativi o dimensione del tumore > 2 cm, indipendentemente dallo stato ormonale).

Nello studio BCIRG 006 l'EBC HER2 positivo era limitato a pazienti con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio definiti come coinvolgimento linfonodale assente (pN0) e almeno 1 dei seguenti fattori: dimensione tumorale maggiore di 2 cm, recettori per gli estrogeni e per il progesterone negativi, grado istologico e/o nucleare 2-3 o età < 35 anni.

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di efficacia emersi dallo studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 12 mesi* e 8 anni**:

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio BO16348

	Follow-up mediano di 12 mesi*		Follow-up mediano di 8 anni**	
Parametro	Osservazione N=1693	Herceptin 1 anno N = 1693	Osservazione N= 1697***	Herceptin 1 anno N = 1702***
Sopravvivenza libera da malattia				
- N. di pazienti con eventi	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N. di pazienti senza eventi	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,54		0,76	
Sopravvivenza libera da recidiva				
- N. di pazienti con eventi	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,51		0,73	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza				
- N. di pazienti con eventi	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p versus osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio versus osservazione	0,50		0,76	
Sopravvivenza globale (decesso)				
- N. di pazienti con eventi	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N. di pazienti senza eventi	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Valore di p versus osservazione	0,24		0,0005	
Hazard ratio versus osservazione	0,75		0,76	

*L'endpoint co-primario DFS di 1 anno versus osservazione ha raggiunto il limite statistico predefinito
**Analisi finale (comprendente il crossover del 52% dei pazienti dal braccio di osservazione a Herceptin)
***E' presente una discrepanza del campione complessivo a causa di un esiguo numero di pazienti randomizzati dopo la data di cut-off per l'analisi di follow-up mediano di 12 mesi

I risultatidell'analisi di efficacia ad interim hanno superato il limite statistico predeterminato del protocollo per il confronto Herceptin per 1 anno versus osservazione. Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) era 0,54 (IC al 95% 0,44 - 0,67) che si traduce in un beneficio assoluto, in termini di tasso di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, di 7,6 punti percentuali (85,8% *versus* 78,2%) a favore del braccio trattato con Herceptin.

Dopo un follow-up mediano di 8 anni è stata eseguita un'analisi finale che ha evidenziato che il trattamento con Herceptin per un anno è associato a una riduzione del rischio del 24% rispetto alla sola osservazione (HR=0,76, IC al 95% 0,67 - 0,86). Ciò si traduce in un beneficio assoluto in termini di un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 anni di 6,4 punti percentuali a favore del trattamento con Herceptin per un anno.

In quest'analisi finale, il prolungamento del trattamento con Herceptin per una durata di due anni non ha evidenziato alcun beneficio supplementare rispetto al trattamento per 1 anno [HR DFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) di 2 anni versus 1 anno = 0,99 (IC al 95 %: 0,87 - 1,13), valore di p=0,90 e HR OS=0,98 (0,83 - 1,15); valore di p = 0,78]. Il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro asintomatica è risultato aumentato nel braccio di trattamento per 2 anni (8,1 % versus 4,6 % nel braccio di trattamento per 1 anno). Un numero maggiore di pazienti ha avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento per 2 anni (20,4%) rispetto al braccio di trattamento per 1 anno (16,3%).

Negli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831 Herceptin è stato somministrato in associazione a paclitaxel, dopo chemioterapia con AC.

Doxorubicina e ciclofosfamide sono state somministrate in concomitanza come segue:

- doxorubicina in push endovenoso, 60 mg/m^2, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.
- ciclofosfamide per via endovenosa, 600 mg/m^2 in 30 minuti, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.

Paclitaxel, in combinazione con Herceptin, è stato somministrato come segue:

- paclitaxel per via endovenosa - 80 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta alla settimana per 12 settimane,

oppure

- paclitaxel per via endovenosa - 175 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 1 di ogni ciclo).

I risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS* sono riassunti nella seguente tabella 6. La durata mediana del follow-up era di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

Tabella 6: Riassunto dei risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS*

Parametro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard ratio *versus* AC→P (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p<0,0001
Decesso (evento di OS): N° di pazienti con evento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p=0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*Alla durata mediana del follow-up di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

**Il valore di p per la OS non ha superato il limite statistico predeterminato per il confronto AC→PH versus AC→P.

Relativamente all'*endopoint* primario, DFS, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva di malattia. L'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni di 11,8 punti percentuali (87,2% *versus* 75,4%) a favore del braccio AC→PH (Herceptin).
Al momento di un aggiornamento sulla sicurezza, dopo un *follow-up* mediano di 3,5-3,8 anni, un'analisi della DFS ha riconfermato l'entità del beneficio mostrato nell'analisi finale della DFS. Nonostante il *cross-over* a Herceptin nel braccio di controllo, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva della malattia. L'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è anche risultata in una riduzione del 37% del rischio di decesso.

L'analisi finale prepianificata della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 è stata condotta nel momento in cui si sono verificati 707 decessi (follow-up mediano di 8,3 anni nel gruppo AC→PH). Rispetto a quanto osservato con il trattamento AC→P, il trattamento con AC→PH ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR stratificato = 0,64; IC al 95% [0,55 – 0,74]; valore di p log-rank < 0,0001). A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza pari all'86,9% nel braccio AC→PH e al 79,4% nel braccio AC→P, con un beneficio assoluto del 7,4% (IC al 95%: 4,9% - 10,0%).

I risultati finali di OS emersi dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 sono riassunti nella Tabella 7 sottostante.

Tabella 7: Analisi finale della sopravvivenza globale emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831

Parametro	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valore di p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC al 95%)
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 – 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

L'analisi della DFS è stata condotta anche all'analisi finale della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831. I risultati aggiornati dell'analisi della DFS (HR stratificato = 0,61; IC al 95% [0,54 – 0,69]) hanno mostrato un beneficio in termini di DFS simile a quello osservato nell'analisi definitiva primaria della DFS, nonostante il 24,8% dei pazienti del braccio AC→P abbia

effettuato il crossover al trattamento con Herceptin. A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza libera da malattia pari al 77,2% (IC al 95%: 75,4% - 79,1%) nel braccio AC→PH, con un beneficio assoluto dell'11,8% rispetto al braccio AC→P.

Nello studio BCIRG 006 Herceptin è stato somministrato in associazione con docetaxel, dopo chemioterapia con AC (AC→DH) o in associazione con docetaxel e carboplatino (DCarbH).

Docetaxel è stato somministrato come segue:

- docetaxel per via endovenosa - 100 mg/m^2 come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 2 del primo ciclo di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

oppure

- docetaxel per via endovenosa - 75 mg/m^2 come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (giorno 2 del primo ciclo, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

seguito da:

- carboplatino – AUC target = 6 mg/ml/min somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 30-60 minuti ripetuto ogni 3 settimane per un totale di sei cicli.

Herceptin era somministrato una volta alla settimana in combinazione con la chemioterapia e successivamente ogni 3 settimane per un totale di 52 settimane.

I risultati di efficacia dello studio BCIRG 006 sono riassunti nelle seguenti Tabelle 8 e 9. La durata mediana del follow-up era di 2,9 anni nel braccio AC→D e di 3,0 anni in ognuno dei bracci AC→DH e DCarbH.

Tabella 8: Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

Parametro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard ratio *versus* AC→D (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento	195	134	0,61 (0,49-0,77) p<0,0001
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	144	95	0,59 (0,46-0,77) p<0,0001
Decesso (evento di OS) N° di pazienti con evento	80	49	0,58 (0,40-0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; AC→DH = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel in associazione con trastuzumab; IC = intervallo di confidenza.

Tabella 9: Riassunto delle analisi di efficacia de llo studio BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Parametro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard ratio *versus* AC→D (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N° di pazienti con evento	195	145	0,67 (0,54-0,83) P=0,0003
Recidiva a distanza N° di pazienti con evento	144	103	0,65 (0,50-0,84) p=0,0008
Decesso (evento di OS) N° di pazienti con evento	80	56	0,66 (0,47-0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino e trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Nello studio BCIRG 006 relativamente all'endpoint primario, DFS, l'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, di 5,8 punti percentuali (86,7% *versus* 80,9%) a favore del braccio AC→DH (Herceptin) e di 4,6 punti percentuali (85,5% *versus* 80,9%) a favore del braccio DCarbH (Herceptin) rispetto a AC→D.

Nello studio BCIRG 006, 213/1075 pazienti nel braccio DCarbH (TCH), 221/1074 pazienti nel braccio AC→DH (AC→TH) e 217/1073 nel braccio AC→D (AC→T) avevano un performance status di Karnofsky ≤90 (80 o 90). Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) in questo sottogruppo di pazienti (hazard ratio = 1,16; IC al 95% [0,73; 1,83] per il braccio DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97; IC al 95% [0,60; 1,55] per il braccio AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

In aggiunta è stata condotta un'analisi *post-hoc* esplorativa sui dati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici, così come riassunto nella Tabella 10.

Tabella 10: Analisi *post-hoc* esplorativa sui risultati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici

	AC→PH (*versus* AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)	AC→DH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)
Analisi primaria di efficacia DFS Hazard ratio (IC al 95%) valore di p	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001	0,61 (0,49-0,77) p< 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p=0,0003
Analisi esplorativa post-hoc con eventi di DFS e cardiaci sintomatici Hazard ratio (IC al 95%)	0,64 (0,53-0,77)	0,70 (0,57-0,87)	0,71 (0,57-0,87)

A: doxurobicina; C: ciclosfosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervallo di confidenza
*Al momento dell'analisi finale della DFS. La durata mediana del follow-up è stata di 1,8 anni nel braccio AC→P e di 2,0 anni nel braccio AC→PH.

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto neoadiuvante-adiuvante)

Formulazione endovenosa

Ad oggi non sono disponibili risultati che confrontino l'efficacia di Herceptin somministrato con la chemioterapia nel contesto adiuvante rispetto al contesto neoadiuvante/adiuvante.

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante, lo studio MO16432, studio clinico multicentrico, randomizzato, era disegnato per valutare l'efficacia clinica della somministrazione concomitante di Herceptin con la chemioterapia neoadiuvante contenente sia un'antraciclina che un taxano, seguiti da Herceptin in adiuvante, fino ad un totale di 1 anno di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con nuova diagnosi di EBC localmente avanzato (stadio III) o EBC infiammatorio. Pazienti con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante in concomitanza ad Herceptin neoadiuvante-adiuvante o chemioterapia neoadiuvante da sola.

Nello studio MO16432 Herceptin (dose di carico di 8 mg/kg, seguiti da 6 mg/kg nel mantenimento ogni 3 settimane) è stato somministrato in concomitanza a 10 cicli di chemioterapia neoadiuvante come segue:

- Doxorubicina 60 mg/m^2 e paclitaxel 150 mg/m^2, somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli,

seguiti da
- Paclitaxel 175 mg/m^2 somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli,

seguiti da
- CMF il giorno 1 e 8 ogni 4 settimane per 3 cicli,

seguiti dopo la chirurgia da
- cicli aggiuntivi di Herceptin adiuvante (al completamento di 1 anno di terapia).

I risultati di efficacia dello studio MO16432 sono riassunti nella Tabella 11. La durata mediana del follow-up nel braccio contenente Herceptin era di 3,8 anni.

Tabella 11: Risultati di efficacia dello studio MO16432

Parametro	Chemioterapia + Herceptin (n=115)	Sola chemioterapia (n=116)	
Sopravvivenza libera da eventi N° di pazienti con evento	 46	 59	Hazard ratio (IC al 95%) 0,65 (0,44-0,96) p=0,0275
Risposta patologica completa totale* (IC al 95%)	40% (31,0-49,6)	20,7% (13,7-29,2)	p=0,0014
Sopravvivenza globale N° di pazienti con evento	 22	 33	Hazard ratio (IC al 95%) 0,59 (0,35-1,02) p=0,0555

* definita come l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari

È stato stimato un beneficio assoluto di 13 punti percentuali a favore del braccio Herceptin in termini di tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (65% *versus* 52%).

Formulazione sottocutanea

Lo studio BO22227 è stato disegnato per dimostrare la non-inferiorità del trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa sulla base degli endpoint coprimari di farmacocinetica ed efficacia (C_{trough} di trastuzumab pre-dose Ciclo 8, e il tasso di pCR alla

chirurgia definitiva, rispettivamente). Un totale di 595 pazienti con tumore mammario HER2 positivo, operabile o localmente avanzato (LABC), incluso tumore mammario infiammatorio, hanno ricevuto otto cicli di Herceptin formulazione endovenosa o Herceptin formulazione sottocutanea in concomitanza con chemioterapia (4 cicli di docetaxel, 75 mg/m^2 in infusione endovenosa, seguiti da 4 cicli di FEC ([5-fluoruracile, 500 mg/m^2 epirubicina, 75 mg/m^2 ciclofosfamide, 500 mg/m^2 per ogni bolo o infusione endovenosi]), seguiti da chirurgia, e ha proseguito la terapia con Herceptin formulazione endovenosa o Herceptin formulazione sottocutanea secondo la randomizzazione originaria per altri 10 cicli, per un totale di un anno di trattamento.

L'analisi dell'endpoint coprimario di efficacia, pCR, definito come l'assenza di cellule neoplastiche invasive nella mammella, ha fatto emergere tassi del 40,7% (IC al 95%: 34,7-46,9) nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e del 45,4% (IC al 95%: 39,2-51,7%) nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea: una differenza di 4,7 punti percentuali a favore del braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 97,5% a una coda relativo alla differenza nei tassi di pCR è stato -4,0 stabilendo la non inferiorità di Herceptin sottocute per l'endpoint coprimario.

Tabella 12: Riassunto della risposta patologica completa (pCR)

	Herceptin EV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (assenza di cellule neoplastiche invasive nella mammella)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Non-rispondenti	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC esatto al 95% per il tasso di pCR*	(34,7; 46.9)	(39,2; 51,7)
Differenza in pCR (braccio SC meno braccio EV)	4,70	
Limite inferiore del IC del 97.5% a una coda per la differenza in pCR**	-4,0	

*Intervallo di confidenza per un campione binomiale usando il metodo di Pearson-Clopper
**La correzione di continuità di Anderson and Hauck (1986) è stata usata per questo calcolo

Analisi con un più lungo periodo di follow-up di una durata mediana superiore a 40 mesi hanno supportato l'efficacia non-inferiore di Herceptin sottocute confrontato con Herceptin endovena con risultati comparabili sia di EFS che di OS (tassi di EFS a 3 anni di 73% nel braccio trattato con Herceptin endovena e 76% nel braccio trattato con Herceptin sottocute, e tassi di OS a 3 anni di 90% nel braccio trattato con Herceptin endovena e 92% nel braccio trattato con Herceptin sottocute).
Per la non-inferiorità dell'endopoint coprimario di PK, il valore C_{trough} di trastuzumab allo stato stazionario alla fine del Ciclo 7 di trattamento, vedere paragrafo 5.2. Proprietà Farmacocinetiche.
Per il profilo di sicurezza comparativo, vedere paragrafo 4.8.

Lo studio MO28048, che ha indagato la sicurezza e la tollerabilità di Herceptin formulazione sottocutanea come terapia adiuvante nei pazienti EBC positivi per HER2 che sono stati arruolati o nella coorte trattata con Herceptin formulazione sottocutanea (N = 1868 pazienti, di cui 20 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante) o nella coorte trattata con Herceptin formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione (N = 710 pazienti, di cui 21 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante), non ha evidenziato nuovi segnali di sicurezza. I risultati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto per Herceptin formulazione endovenosa e Herceptin formulazione sottocutanea. Inoltre, il trattamento adiuvante con Herceptin formulazione sottocutanea a dose fissa in pazienti con EBC aventi un peso corporeo più basso non è stato associato ad un aumento del rischio per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi, rispetto ai pazienti con un peso corporeo maggiore.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha revocato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con Herceptin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di trastuzumab alla dose di 600 mg somministrata per via sottocutanea ogni tre settimane è stata confrontata con la via endovenosa (dose di carico 8 mg/kg, dose di mantenimento 6 mg/kg ogni tre settimane) nello studio di fase III BO22227. I risultati di farmacocinetica dell'endpoint coprimario, C_{trough} pre-dose Ciclo 8, hanno dimostrato la non-inferiorità di Herceptin sottocutaneo rispetto a Herceptin endovenoso aggiustato in funzione del peso corporeo.

La C_{trough} media durante la fase di trattamento neoadiuvante, al punto di rilevazione pre-dose del Ciclo 8, è stata superiore nel braccio trattato con Herceptin sottocutaneo (78,7 µg/ml) rispetto al braccio dello studio trattato con Herceptin endovenoso (57,8 µg/ml). Durante la fase di trattamento adiuvante, al punto di rilevazione pre-dose del Ciclo 13, i valori medi osservati di C_{trough} sono stati rispettivamente di 90,4 µg/ml e 62,1 µg/ml. Sulla base dei dati osservati nello studio BO22227, lo stato stazionario con la formulazione endovenosa è stato raggiunto al Ciclo 8. Con la somministrazione sottocutanea di Herceptin, le concentrazioni erano approssimativamente allo stato stazionario in seguito al Ciclo 7 (pre-dose Ciclo 8) con un piccolo incremento di concentrazione (<15%) fino al Ciclo 13. Il valore C_{trough} medio al Ciclo 18 pre-dose sottocutanea è stato di 90,7 µg/ml ed è simile a quello del Ciclo 13, a indicare l'assenza di un ulteriore incremento dopo il Ciclo 13.
Il valore mediano di T_{max} dopo somministrazione sottocutanea è stato di circa 3 giorni con un'elevata variabilità interindividuale (range: 1-14 giorni). Come previsto, il valore medio di C_{max} è stato inferiore con Herceptin formulazione sottocutanea (149 µg/ml) rispetto al braccio endovenoso (valore al termine dell'infusione: 221 µg/ml).

Il valore di $AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ medio dopo la dose del ciclo 7 è stato di circa il 10% superiore con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa, con valori di AUC medi rispettivamente di 2268 µg/ml/die e 2056 µg/ml/die. Il valore di $AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ dopo la dose del Ciclo 12 è stato del 20% circa superiore con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin endovenoso, con valori di AUC medi rispettivamente di 2610 µg/ml/die e 2179 µg/ml/die. In considerazione dell'impatto significativo del peso corporeo sulla clearance di trastuzumab e dell'uso di una dose fissa per la somministrazione sottocutanea, la differenza di esposizione tra la somministrazione sottocutanea e la somministrazione endovenosa è risultata dipendente dal peso corporeo: nei pazienti con peso corporeo < 51 kg, la AUC media di trastuzumab allo stato stazionario è stata più elevata dell'80% circa dopo somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa, mentre nel gruppo con peso corporeo più alto (> 90 kg) la AUC è stata inferiore del 20% dopo trattamento sottocutaneo rispetto al trattamento endovenoso.

Al fine di descrivere le concentrazioni farmacocinetiche osservate a seguito della somministrazione di Herceptin EV ed Herceptin SC in pazienti affetti da EBC, è stato predisposto un modello di farmacocinetica di popolazione con eliminazione parallela lineare e non lineare dal compartimento centrale utilizzando l'insieme dei dati di farmacocinetica di Herceptin EV ed Herceptin SC provenienti dallo studio di fase III BO22227. La biodisponibilità di trastuzumab somministrato in formulazione sottocutanea è stata stimata pari al 77,1% e la costante di velocità di assorbimento di primo ordine è stata stimata pari a 0,4 die-1. La clearance lineare era pari a 0,111 l/die ed il volume del compartimento centrale (V_c) era pari a 2,91 l. I valori del parametro di Michaelis-Menten erano pari a 11,9 mg/die e 33,9 µg/ml per V_{max} e K_m, rispettivamente. Il peso corporeo e l'alanina aminotransferasi sierica (SGPT/ALT) hanno mostrato un'influenza statisticamente significativa sulla farmacocinetica; ciononostante, le simulazioni hanno dimostrato che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da EBC. I valori dei parametri di esposizione farmacocinetica previsti per la popolazione (5° - 95° percentile) per i regimi con somministrazione SC di Herceptin in pazienti affetti da EBC sono illustrati nella Tabella 13 sottostante.

Tabella 13 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione (5° - 95° percentile) per il regime di somministrazione q3w di 600 mg di Herceptin SC in pazienti affetti da EBC

Forma tumorale primaria e regime di somministrazione	**Ciclo**	**N**	**C_{min} (µg/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	$AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ (µg.die/ml)
EBC 600 mg Herceptin SC q3w	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclo 7 (stato stazionario)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Washout di trastuzumab
Il periodo di washout di trastuzumab è stato valutato in seguito alla somministrazione sottocutanea utilizzando il modello di farmacocinetica di popolazione. I risultati di queste simulazioni indicano che almeno il 95% dei pazienti raggiungerà concentrazioni <1 µg/ml (circa il 3% della $C_{min,ss}$ prevista per la popolazione o all'incirca il 97% del periodo di washout) entro 7 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Herceptin endovena
Non si è avuta alcuna evidenza di tossicità acuta o correlata a dosi ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, né di tossicità a livello della riproduzione in studi sulla teratogenicità, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Herceptin non è genotossico. Uno studio sul trealosio, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di Herceptin o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

Herceptin sottocute
È stato condotto uno studio a dose singola nei conigli e uno studio di tossicità a dosi ripetute di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus*. Lo studio sui conigli è stato condotto appositamente per esaminare aspetti di tollerabilità locale. Lo studio di 13 settimane è stato condotto per confermare che il cambiamento della via di somministrazione e l'impiego del nuovo eccipiente ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) non hanno alcun effetto sulle caratteristiche di sicurezza di Herceptin. Herceptin formulazione sottocutanea è stato ben tollerato a livello sia locale sia sistemico.

La ialuronidasi si trova nella maggior parte dei tessuti del corpo umano. I dati non clinici relativi alla ialuronidasi umana ricombinante non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, che hanno incluso endpoint di sicurezza farmacologica. Gli studi sulla tossicità a livello della riproduzione condotti con rHuPH20 hanno rivelato embriofetotossicità nel topo ad elevate esposizioni sistemiche, ma non hanno dimostrato un potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
α,α- trealosio diidrato
L- metionina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Herceptin formulazione sottocutanea è una soluzione pronta all'uso che non deve essere miscelata o diluita con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Una volta trasferito dal flaconcino alla siringa, il medicinale è fisicamente e chimicamente stabile per 48 ore a una temperatura di 2°C – 8°C e successivamente per 6 ore a temperatura ambiente (massimo 30°C) alla luce del giorno diffusa.
Poiché Herceptin non contiene conservanti e antimicrobici, da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.
Una volta tolto dal frigorifero, Herceptin formulazione sottocutanea deve essere somministrato entro 6 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafi 6.3 e 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un flaconcino da 6 ml di vetro trasparente tipo I con tappo di gomma butilica laminata con film di fluoro-resina contenente 5 ml di soluzione (600 mg di trastuzumab).

Ogni confezione contiene un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Herceptin deve essere ispezionato visivamente prima di essere somministrato per assicurarsi che non siano presenti particelle o alterazione della colorazione.

Herceptin è unicamente monouso.

Poiché Herceptin non contiene conservanti e antimicrobici, da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se il medicinale non viene utilizzato immediatamente, la preparazione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e convalidate. Dopo il trasferimento della soluzione nella siringa, si raccomanda di sostituire l'ago usato per il trasferimento con un tappo di chiusura per siringa per evitare che la soluzione si secchi nell'ago e per non compromettere la qualità del medicinale. L'ago ipodermico per iniezione deve essere attaccato alla siringa immediatamente prima della somministrazione, procedendo poi ad aggiustare il volume fino a 5 ml.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 28 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un dispositivo di somministrazione contiene 600 mg/5 ml di trastuzumab, anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato, prodotto da coltura di cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) in sospensione, purificate mediante cromatografia di affinità e a scambio ionico, con specifiche procedure di inattivazione e rimozione virale.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Soluzione da chiara limpida a opalescente, da incolore a giallastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Carcinoma mammario

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario metastatico (MBC) HER2 positivo:

- in monoterapia per il trattamento di pazienti che hanno ricevuto almeno due regimi chemioterapici per la malattia metastatica. La chemioterapia precedentemente somministrata deve aver contenuto almeno un'antraciclina e un taxano, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti. I pazienti positivi al recettore ormonale devono inoltre non aver risposto alla terapia ormonale, tranne nel caso in cui il paziente non sia idoneo a tali trattamenti.

- in associazione a paclitaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica e per i quali non è indicato il trattamento con antracicline.

- in associazione a docetaxel per il trattamento di pazienti che non sono stati sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica.

- in associazione ad un inibitore dell'aromatasi nel trattamento di pazienti in postmenopausa affette da MBC positivo per i recettori ormonali, non precedentemente trattati con trastuzumab.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Herceptin è indicato nel trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale (EBC) HER2 positivo:

- dopo chirurgia, chemioterapia (neoadiuvante o adiuvante) e radioterapia (se pertinente) (vedere paragrafo 5.1).

- dopo chemioterapia adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide, in associazione a paclitaxel o docetaxel.

- in associazione a chemioterapia adiuvante con docetaxel e carboplatino.

- in associazione a chemioterapia neoadiuvante, seguito da terapia adiuvante con Herceptin, nella malattia localmente avanzata (inclusa la forma infiammatoria) o in tumori di diametro > 2 cm (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Herceptin deve essere utilizzato soltanto in pazienti con carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale i cui tumori presentano iperespressione di HER2 o amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La misurazione dell'espressione di HER2 è obbligatoria prima di iniziare la terapia (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Il trattamento con Herceptin deve essere iniziato esclusivamente da un medico esperto nella somministrazione di chemioterapia citotossica (vedere paragrafo 4.4) e deve essere somministrato esclusivamente da un operatore sanitario.

È importante controllare l'etichettatura del medicinale per accertarsi di somministrare al paziente la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea a dose fissa), secondo quanto prescritto. Herceptin formulazione sottocutanea non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa, somministrati ogni tre settimane (q3w), è stato esaminato nello studio MO22982 (vedere paragrafo 4.8).

Posologia

La dose raccomandata per Herceptin formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione è 600 mg indipendentemente dal peso del paziente. Non è richiesto nessun aumento della dose. Questa dose deve essere somministrata per via sottocutanea ogni tre settimane. La durata della somministrazione è pari a circa 5 minuti.

Se la dose non viene iniettata a causa di utilizzo errato o malfunzionamento del dispositivo di somministrazione, si raccomanda la somministrazione mediante un nuovo dispositivo. In caso di ripetuti utilizzi errati o malfunzionamenti del dispositivo di somministrazione, è necessario somministrare per via sottocutanea la forma farmaceutica alternativa Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino per il restante periodo di trattamento.

Se la dose viene iniettata solo parzialmente a causa di utilizzo errato o malfunzionamento del dispositivo di somministrazione, la successiva dose piena deve essere somministrata in occasione della visita seguente a distanza di 3 settimane. In caso di ripetuti utilizzi errati o malfunzionamenti del dispositivo di somministrazione, è necessario somministrare per via sottocutanea la forma farmaceutica alternativa Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino per il restante periodo di trattamento.

Vedere paragrafo 5.1 per la dose della chemioterapia di associazione.

Durata del trattamento
I pazienti con MBC devono essere trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia. I pazienti con EBC devono essere trattati con Herceptin per 1 anno o fino a comparsa di recidiva, a seconda dell'evento che si verifichi per primo. Il prolungamento del trattamento nell'EBC per un periodo superiore a un anno non è raccomandato (vedere paragrafo 5.1).

Riduzione del dosaggio
Non sono state effettuate riduzioni di dosaggio di Herceptin nel corso degli studi clinici. I pazienti possono continuare la terapia durante i periodi di mielosoppressione reversibile indotta da chemioterapia, ma devono essere attentamente monitorati durante questo periodo per la comparsa di complicazioni legate

alla neutropenia. Fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di paclitaxel, docetaxel o dell'inibitore dell'aromatasi per informazioni su come ridurre o ritardare il dosaggio.

Se la percentuale di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) si riduce ≥ 10 punti rispetto ai valori basali E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF a distanza di 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure se si sviluppa insufficienza cardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF) sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Dosi dimenticate
Se il paziente dimentica una dose di Herceptin formulazione sottocutanea, si raccomanda di somministrare la successiva dose di 600 mg (ovvero la dose dimenticata) il prima possibile. L'intervallo tra le somministrazioni consecutive di Herceptin formulazione sottocutanea non deve essere inferiore a tre settimane.

Particolari popolazioni
Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specifici negli anziani e nei soggetti con alterazione della funzionalità renale o epatica. In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, l'età e l'insufficienza renale non sono risultate modificare la disponibilità di trastuzumab.

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Herceptin nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione è pronto per essere utilizzato e unicamente monouso. La dose da 600 mg deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea ogni tre settimane. Il sito di iniezione deve essere alternato tra la coscia sinistra e quella destra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm dal precedente punto di iniezione in corrispondenza di un'area di pelle sana e mai in zone in cui la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita. Potrebbe essere necessario rasare l'area del sito di iniezione per agevolare l'applicazione e la rimozione del disco adesivo del dispositivo di somministrazione.

Durante il trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione la somministrazione per via sottocutanea di altri farmaci deve avvenire possibilmente mediante iniezione in altri siti. I pazienti devono essere posti sotto osservazione per sei ore dopo la prima iniezione e per due ore dopo le iniezioni successive per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni correlate alla somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Per istruzioni sull'impiego e la manipolazione di Herceptin formulazione sottocutanea, consultare il paragrafo 6.6 dell'RCP e il paragrafo 7 del foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a trastuzumab, alle proteine murine, alla ialuronidasi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Severa dispnea a riposo, dovuta a complicanze di neoplasie maligne avanzate o che necessita di ossigeno-terapia supplementare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei farmaci biologici, la denominazione commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati (o dichiarati) nella cartella clinica del paziente.

Herceptin tramite dispositivo di somministrazione viene applicato sul corpo mediante un disco adesivo, pertanto per i pazienti con ipersensibilità nota all'adesivo (di tipo acrilico 562) occorre prendere in considerazione il trattamento alternativo con Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino.

Il test per HER2 deve essere effettuato in un laboratorio specializzato che possa garantire un'adeguata validazione delle procedure analitiche (vedere paragrafo 5.1).

Attualmente non sono disponibili dati ottenuti da studi clinici sul ri-trattamento di pazienti precedentemente esposti a Herceptin nel trattamento adiuvante.

Disfunzione cardiaca

Considerazioni generali

I pazienti trattati con Herceptin sono maggiormente a rischio di sviluppare CHF (Classe II-IV secondo la *New York Heart Association* [NYHA]) o disfunzione cardiaca asintomatica. Questi eventi sono stati osservati nei pazienti trattati con Herceptin in monoterapia o in terapia di associazione a paclitaxel o docetaxel, in particolare dopo chemioterapia con antracicline (doxorubicina o epirubicina), sono risultati di intensità da moderata a severa e sono stati associati a decesso (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, occorre osservare particolare cautela nel trattare pazienti con aumentato rischio cardiaco, per es. ipertensione, coronaropatia accertata, CHF, frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) < 55%, età avanzata.

Tutti i candidati al trattamento con Herceptin, ma in particolare i pazienti precedentemente esposti a trattamento con antraciclina e ciclofosfamide, devono essere sottoposti a valutazione basale dello stato cardiaco, comprendente anamnesi ed esame obiettivo, elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma e/o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA) o risonanza magnetica. Il monitoraggio può aiutare a identificare pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. La valutazione della funzionalità cardiaca, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi in seguito alla sospensione del trattamento fino a 24 mesi dall'ultima somministrazione di Herceptin. Prima di decidere per il trattamento con Herceptin deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione condotta su tutti i dati disponibili (vedere paragrafo 5.2), trastuzumab potrebbe permanere in circolo fino a 7 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Herceptin. I pazienti che ricevono antracicline dopo la fine del trattamento con Herceptin potrebbero essere a maggior rischio di disfunzione cardiaca. Se possibile, i medici devono evitare una terapia a base di antracicline fino a 7 mesi dopo l'interruzione di Herceptin. Se sono utilizzate antracicline, la funzione cardiaca del paziente deve essere monitorata attentamente.

Deve essere considerata una valutazione cardiologica formale nei pazienti nei quali si sono riscontrati problemi cardiovascolari successivamente allo screening iniziale. In tutti i pazienti la funzionalità cardiaca deve essere monitorata durante il trattamento (ad esempio ogni 12 settimane). Il monitoraggio può essere di aiuto nell'identificazione di pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca. I pazienti che sviluppano disfunzione cardiaca asintomatica possono beneficiare di un più frequente monitoraggio (ad esempio ogni 6-8 settimane). Nei pazienti che fanno osservare una riduzione continua della funzione ventricolare sinistra, ma rimangono asintomatici, il medico deve valutare la possibilità di interrompere la terapia se Herceptin non ha apportato alcun beneficio clinico.

La sicurezza di continuare o riprendere la somministrazione di Herceptin in pazienti che manifestano disfunzione cardiaca non è stata analizzata nell'ambito di studi prospettici. Se la percentuale di LVEF si riduce ≥ 10 punti rispetto ai valori basali E scende al di sotto del 50%, si deve sospendere la somministrazione e ripetere la valutazione della LVEF a distanza di 3 settimane circa. Se la LVEF non migliora o fa registrare un'ulteriore riduzione, oppure si sviluppa CHF sintomatico, si deve seriamente considerare l'interruzione di Herceptin, a meno che non si ritenga che i benefici per il singolo paziente siano superiori ai rischi. Tutti questi pazienti dovranno essere valutati da un cardiologo e seguiti nel tempo.

Se durante la terapia con Herceptin si manifesta un'insufficienza cardiaca sintomatica, quest'ultima deve essere trattata con le terapie farmacologiche standard per CHF. La maggior parte dei pazienti che hanno

sviluppato CHF o una disfunzione cardiaca asintomatica negli studi registrativi è migliorata con il trattamento standard per CHF a base di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o un bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) e un beta-bloccante. La maggior parte dei pazienti con sintomi cardiaci ed evidenza di un beneficio clinico associato al trattamento con Herceptin ha proseguito la terapia senza ulteriori eventi clinici cardiaci.

Carcinoma mammario metastatico

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto delMBC.

Anche i pazienti con MBC che hanno precedentemente ricevuto antracicline sono a rischio di disfunzione cardiaca con il trattamento con Herceptin, sebbene tale rischio sia inferiore rispetto all'uso concomitante di Herceptin e antracicline.

Carcinoma mammario in fase iniziale

Per i pazienti con EBC, la valutazione cardiologica, condotta con le modalità di quella iniziale, deve essere ripetuta ogni 3 mesi durante il trattamento e ogni 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento, fino a 24 mesi dopo l'ultima somministrazione di Herceptin. In pazienti in trattamento con chemioterapia a base di antracicline è raccomandato un monitoraggio ulteriore, che deve avvenire una volta all'anno fino a 5 anni dopo l'ultima somministrazione di Herceptin, o più a lungo se si osserva una continua diminuzione della LVEF.

Pazienti con anamnesi positiva per infarto del miocardio (MI), angina pectoris che richiede trattamento medico, CHF (Classe NYHA II–IV) precedente o in corso, LVEF < 55%, altra cardiomiopatia, aritmia cardiaca che richiede trattamento medico, patologia valvolare cardiaca clinicamente rilevante, ipertensione scarsamente controllata (ipertensione controllata da un trattamento medico standard idoneo) e versamento pericardico con effetto emodinamico sono stati esclusi dagli studi registrativi sul trattamento adiuvante e neoadiuvante dell'EBC con Herceptin. In tali pazienti il trattamento non può pertanto essere raccomandato.

Trattamento adiuvante

Herceptin non deve essere somministrato in concomitanza alle antracicline nel contesto del trattamento adiuvante.

È stato osservato un aumento dell'incidenza degli eventi cardiaci sintomatici e asintomatici in pazienti con EBC, quando Herceptin (formulazione endovenosa) era somministrato dopo chemioterapia a base di antracicline rispetto alla somministrazione con un regime di docetaxel e carboplatino non contenente antracicline ed era più marcato quando Herceptin (formulazione endovenosa) era somministrato in concomitanza con i taxani rispetto a quando era somministrato sequenzialmente ai taxani. Indipendentemente dal regime utilizzato, la maggior parte degli eventi cardiaci sintomatici si è verificata entro i primi 18 mesi. In uno dei 3 studi registrativi condotti nel quale era disponibile un *follow-up* mediano di 5,5 anni (BCIRG006) è stato osservato un aumento continuativo nella percentuale cumulativa di eventi cardiaci sintomatici o di LVEF (fino a 2,37%) in pazienti a cui era somministrato Herceptin in concomitanza con un taxano dopo terapia con antracicline rispetto a circa l'1% nei due bracci di confronto (antraciclina più ciclofosfamide seguiti da un taxano e taxano, carboplatino ed Herceptin).

Quattro ampi studi condotti nel contesto adiuvante hanno identificato i fattori di rischio per un evento cardiaco e tra questi: età avanzata (> 50 anni), LVEF bassa (< 55%) al basale prima o dopo l'avvio della terapia con paclitaxel, riduzione della LVEF di 10-15 punti e uso precedente o concomitante di farmaci antipertensivi. Nei pazienti trattati con Herceptin dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, il rischio di disfunzione cardiaca si è associato a una più elevata dose cumulativa di antracicline somministrata precedentemente l'avvio della terapia con Herceptin e a un indice di massa corporea (IMC) > 25 kg/m^2.

Trattamento neoadiuvante-adiuvante

In pazienti con EBC candidati al trattamento neoadiuvante-adiuvante, Herceptin dovrebbe essere somministrato in concomitanza con le antracicline solo in pazienti naive alla chemioterapia e solo con regimi a basse dosi di antracicline, ossia dosi cumulative massime di doxorubicina 180 mg/m^2 o di epirubicina 360 mg/m^2.

Se i pazienti sono stati trattati in concomitanza con un ciclo completo di antracicline a basse dosi ed Herceptin nel contesto neoadiuvante, dopo la chirurgia non deve essere somministrata alcuna ulteriore chemioterapia citotossica. In altre situazioni la decisione circa la necessità di una chemioterapia citotossica supplementare deve essere presa in funzione dei fattori individuali.

Ad oggi l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di trastuzumab e regimi a basse dosi di antracicline è limitata a due studi clinici(MO16432 e BO22227).

Nello studio registrativo MO16432 Herceptin è stato somministrato in concomitanza a tre cicli di chemioterapia neoadiuvante contenente doxorubicina (dose cumulativa 180 mg/m^2). L'incidenza di disfunzione cardiaca sintomatica era 1,7% nel braccio contenente Herceptin.

Nello studio registrativo BO22227, Herceptin è stato somministrato in concomitanza alla chemioterapia neoadiuvante contenente quattro cicli di epirubicina (dose cumulativa di 300 mg/m^2); ad un follow-up mediano di 40 mesi, l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia è stata del 0.0% nel braccio contenente Herceptin endovena e del 0.7% nel braccio contenente Herceptin sottocute.
In pazienti con basso peso corporeo (<59 kg, il più basso quartile di peso corporeo) la dose fissa utilizzata nel braccio contenente Herceptin sottocute non era associata a un aumentato rischio di eventi cardiaci o ad una riduzione significativa del LVEF.

L'esperienza clinica in pazienti al di sopra dei 65 anni d'età è limitata.

Reazioni correlate alla somministrazione

Con Herceptin formulazione sottocutanea, sono state osservate reazioni correlate alla somministrazione (ARR). Per ridurre il rischio di ARR si può ricorrere a premedicazione.

Sebbene negli studi clinici con Herceptin formulazione sottocutanea non siano state riferite ARR gravi come dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno e distress respiratorio, si deve prestare attenzione poiché tali reazioni si sono verificate con la formulazione endovenosa. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali ARR per sei ore dopo la prima iniezione e per due ore dopo le iniezioni successive. Queste reazioni possono essere trattate con un analgesico/antipiretico come la meperidina o il paracetamolo, oppure con un antistaminico come la difenidramina. Le reazioni gravi a Herceptin endovenoso sono state trattate con successo con una terapia di supporto, quale ossigeno, beta-agonisti e corticosteroidi. In casi rari queste reazioni si sono associate a un decorso clinico culminato in un esito fatale. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare una ARR fatale. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3).

Eventi polmonari

Si raccomanda cautela con Herceptin formulazione sottocutanea poiché sono stati riferiti eventi polmonari severi con l'uso della formulazione endovenosa nel contesto post-commercializzazione (vedere paragrafo 4.8). Questi eventi sono risultati occasionalmente fatali e possono manifestarsi come parte di una reazione correlata all'infusione o con insorgenza tardiva. Sono stati inoltre riferiti casi di malattia polmonare interstiziale inclusi infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria. Fattori di rischio associati a malattia polmonare interstiziale includono una terapia precedente o concomitante con altri trattamenti anti-neoplastici come taxani, gemcitabina, vinorelbina e radioterapia, per i quali tale associazione è già nota. I pazienti che manifestano dispnea a riposo, dovuta a complicanze di tumori maligni avanzati e comorbidità, possono correre un rischio più elevato di manifestare eventi

polmonari. Questi pazienti non devono pertanto essere trattati con Herceptin (vedere paragrafo 4.3). In presenza di infiammazioni polmonari occorre osservare cautela, specialmente in pazienti trattati in concomitanza con taxani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi formali di interazione farmacologica. Non sono state osservate interazioni clinicamente significative tra Herceptin e i medicinali co-somministrati durante gli studi clinici

Effetto di trastuzumab sulla farmacocinetica di altri agenti antineoplastici

I dati farmacocinetici emersi dagli studi BO15935 e M77004 condotti su donne affette da MBC HER2 positivo hanno suggerito che l'esposizione a paclitaxel e doxorubicina (e ai loro metaboliti principali 6-α-idrossipaclitaxel, POH e doxorubicinolo, DOL) non è stata alterata in presenza di trastuzumab (dose di carico da 8 mg/kg o 4 mg/kg EV seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane o 2 mg/kg settimanalmente EV, rispettivamente).
Tuttavia, Trastuzumab può aumentare l'esposizione complessiva di un metabolita della doxorubicina (7-deossi-13 diidro-doxorubicinone, D7D). La bioattività di D7D e l'impatto clinico dell'aumento di questo metabolita non sono stati chiari.
I dati emersi dallo studio JP16003, uno studio a braccio singolo su Herceptin (dose di carico da 4 mg/kg EV e 2 mg/kg EV settimanalmente) e docetaxel (60 mg/m^2 EV) condotto su donne giapponesi con MBC HER2 positivo hanno suggerito che la somministrazione concomitante di Herceptin non ha effetti sulla farmacocinetica di una singola dose di docetaxel. Lo studio JP19959 è un sottostudio dello studio BO18255 (ToGA), condotto su pazienti giapponesi di ambo i sessi con tumore gastrico in stadio avanzato per valutare la farmacocinetica di capecitabina e cisplatino usati con o senza Herceptin. I risultati di questo sottostudio hanno suggerito che l'esposizione ai metaboliti bioattivi (per es. 5-FU) della capecitabina non risulta influenzata dall'uso concomitante di cisplatino o dall'uso concomitante di cisplatino più Herceptin. Tuttavia, la capecitabina stessa ha mostrato concentrazioni più alte e un'emivita maggiore quando associata a Herceptin. I dati hanno inoltre indicato che la farmacocinetica di cisplatino non è stata alterata dall'uso concomitante di capecitabina, né dall'uso concomitante di capecitabina più Herceptin.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 in pazienti con carcinoma mammario metastatico o localmente avanzato inaperabile HER2 positivo hanno suggerito che trastuzumab non ha impattato sulla farmacocinetica del carboplatino
Effetto degli agenti antineoplastici sulla farmacocinetica di trastuzumab

Confrontando le concentrazioni sieriche simulate di trastuzumab dopo somministrazione di Herceptin in monoterapia (dose di carico da 4 mg/kg /2 mg/kg settimanalmente EV) e le concentrazioni sieriche osservate in donne giapponesi con MBC HER2 positivo (studio JP16003), è emerso che la somministrazione concomitante di docetaxel non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Il confronto dei risultati di farmacocinetica di due studi di fase II (BO15935 e M77004) e di uno studio di fase III (H0648g) nei quali i pazienti sono stati trattati in concomitanza con Herceptin e paclitaxel e di due studi di fase II nei quali Herceptin è stato somministrato in monoterapia (W016229 e MO16982), in donne con MBC HER2 positivo indica che i valori individuali e medi delle concentrazioni sieriche di valle (minime) di trastuzumab variano all'interno e tra gli studi , ma non è chiaro l'effetto della somministrazione concomitante di paclitaxel sulla farmacocinetica di trastuzumab. Un confronto tra i dati farmacocinetici provenienti dallo studio M77004 in cui donne con carcinoma mammario metastatico HER2 positivo sono state sottoposte a trattamento concomitante con Herceptin, paclitaxel e doxorubicina, e i dati di farmacocinetica di trastuzumab negli studi in cui Herceptin era stato somministrato in monoterapia (H0649g) o in associazione ad antraciclina più ciclofosfamide o paclitaxel (Studio H0648g), hanno suggerito che doxorubicina e paclitaxel non hanno effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

I dati di farmacocinetica provenienti dallo studio H4613g/GO01305 hanno suggerito che il carboplatino non non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

Non sembra che la somministrazione concomitante di anastrozolo abbia avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione
Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per 7 mesi dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2).

Gravidanza
Studi sulla riproduzione sono stati condotti nella scimmia *Cynomolgus* con dosi fino a 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa e non hanno rivelato alcuna evidenza di alterata fertilità o di danno fetale. È stato osservato passaggio placentare di trastuzumab durante il periodo di sviluppo fetale precoce (giorni 20-50 di gestazione) e tardivo (giorni 120-150 di gestazione). Non è noto se Herceptin possa avere effetti sulla capacità riproduttiva. Dato che gli studi sulla riproduzione nell'animale non sono sempre predittivi degli effetti nell'uomo, la somministrazione di Herceptin deve essere evitata in gravidanza a meno che i potenziali benefici per la madre siano superiori ai potenziali rischi per il feto.

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di compromissione dello sviluppo e/o della funzionalità renale, in associazione a oligoidramnios, alcuni associati a ipoplasia polmonare del feto ad esito fatale, in donne in gravidanza trattate con Herceptin. Nel caso si verifichi una gravidanza, la donna deve essere informata circa la possibilità di danni al feto. È auspicabile un attento monitoraggio da parte di un gruppo multidisciplinare nel caso in cui una donna in gravidanza sia trattata con Herceptin o qualora si verifichi una gravidanza durante il trattamento con Herceptin o nei 7 mesi successivi all'ultima dose del medicinale.

Allattamento
Uno studio condotto su scimmie *Cynomolgus* durante l'allattamento, con dosi 25 volte superiori alla dose di mantenimento settimanale nell'uomo di 2 mg/kg di Herceptin formulazione endovenosa, ha dimostrato che trastuzumab è secreto nel latte. La presenza di trastuzumab nel siero della scimmia neonata non è stata associata ad alcun effetto avverso sulla crescita o sullo sviluppo dalla nascita fino a 1 mese di età. Non è noto se trastuzumab sia secreto nel latte materno umano. Poiché le IgG1 umane sono secrete nel latte materno umano e non è noto il rischio potenziale di danno per il neonato, le donne non devono allattare al seno durante la terapia con Herceptin e durante i 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose.

Fertilità
Non sono disponibili dati sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Herceptin non ha alcuna influenza o ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Occorre tuttavia consigliare ai pazienti che sviluppano sintomi correlati alla somministrazione (vedere paragrafo 4.4) di non guidare veicoli e di non utilizzare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse più gravi e/o comuni riferite finora con l'uso di Herceptin (formulazione endovenosa e formulazione sottocutanea) vi sono: disfunzione cardiaca, reazioni correlate alla somministrazione, ematotossicità (in particolare neutropenia), infezioni e reazioni avverse polmonari.

Il profilo di sicurezza di Herceptin formulazione sottocutanea (valutato in 298 e 297 pazienti trattati rispettivamente con la formulazione endovenosa e con la formulazione sottocutanea) nello studio registrativo BO22227 sull'EBC è stato complessivamente simile al profilo di sicurezza noto della formulazione endovenosa.

Gli eventi avversi severi (definiti in base ai Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi del *National Cancer Institute* (grado NCI CTCAE ≥ 3) versione 3.0) sono risultati equamente distribuiti tra le due formulazioni di Herceptin (rispettivamente 52,3% *versus* 53,5% per la formulazione endovenosa rispetto alla formulazione sottocutanea).

Alcuni eventi/reazioni avversi/e sono stati/e riferiti/e con una frequenza maggiore per la formulazione sottocutanea:

- Eventi avversi gravi (identificati per la maggior parte nell'ambito di un ricovero ospedaliero o di un prolungamento di un ricovero): 14,1% per la formulazione endovenosa *versus* 21,5% per la formulazione sottocutanea. La differenza nei tassi di eventi avversi gravi tra le formulazioni è stata principalmente dovuta a infezioni associate o meno a neutropenia (4,4% *versus* 8,1%) ed eventi cardiaci (0,7% *versus* 1,7%).
- Infezioni postoperatorie delle ferite chirurgiche (severe e/o gravi): rispettivamente 1,7% *versus* 3,0% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea;
- Reazioni correlate alla somministrazione: rispettivamente 37,2% *versus* 47,8% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea a dose fissa durante la fase di trattamento.
- Ipertensione: rispettivamente 4,7% *versus* 9,8% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea.

Elenco sotto forma tabellare delle reazioni avverse manifestatesi con la formulazione endovenosa

In questa sezione sono state utilizzate le seguenti categorie di frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Nella Tabella 1 sono presentate le reazioni avverse che sono state riportate in associazione all'uso di Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi e nel contesto post-commercializzazione.

Tutti i termini inclusi si riferiscono alla percentuale più alta osservata negli studi clinici registrativi.

Tabella 1: Effetti indesiderati riferiti con Herceptin endovenoso in monoterapia o in associazione a chemioterapia negli studi clinici registrativi (N = 8386) e nel periodo post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Infezioni ed infestazioni	Infezione	Molto comune
	Rinofaringite	Molto comune
	Sepsi neutropenica	Comune
	Cistite	Comune
	Herpes zoster	Comune
	Influenza	Comune
	Sinusite	Comune
	Infezione della cute	Comune
	Rinite	Comune
	Infezione delle vie respiratorie superiori	Comune
	Infezione delle vie urinarie	Comune
	Erisipela	Comune
	Cellulite	Comune
	Faringite	Comune
	Sepsi	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Progressione di tumore maligno	Non nota
	Progressione tumorale	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	**Reazione avversa**	**Frequenza**
Patologie del sistema Emolinfopoietico	Neutropenia febbrile	Molto comune
	Anemia	Molto comune
	Neutropenia	Molto comune
	Riduzione della conta dei leucociti/leucopenia	Molto comune
	Trombocitopenia	Molto comune
	Ipoprotrombinemia	Non nota
	Trombocitopenia Immune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune
	[+]Reazione anafilattica	Non nota
	[+]Shock anafilattico	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione di peso/perdita di peso	Molto comune
	Anoressia	Molto comune
	Iperkaliemia	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Molto comune
	Ansia	Comune
	Depressione	Comune
	Pensieri anomali	Comune
Patologie del sistema nervoso	[1]Tremore	Molto comune
	Capogiri	Molto comune
	Cefalea	Molto comune
	Parestesia	Molto comune
	Disgeusia	Molto comune
	Neuropatia periferica	Comune
	Ipertonia	Comune
	Sonnolenza	Comune
	Atassia	Comune
	Paresi	Raro
	Edema cerebrale	Non nota
Patologie dell'occhio	Congiuntivite	Molto comune
	Aumento della lacrimazione	Molto comune
	Secchezza oculare	Comune
	Papilledema	Non nota
	Emorragia retinica	Non nota
Patologie dell'orecchio e del Labirinto	Sordità	Non comune
Patologie cardiache	[1]Riduzione della pressione arteriosa	Molto comune
	[1]Incremento della pressione arteriosa	Molto comune
	[1]Irregolarità del battito cardiaco	Molto comune
	[1]Palpitazioni	Molto comune
	[1]Flutter cardiaco	Molto comune
	Riduzione della frazione di eiezione*	Molto comune
	[+]Insufficienza cardiaca (congestizia)	Comune
	[+1]Tachiaritmia sopraventricolare	Comune
	Cardiomiopatia	Comune
	Versamento pericardico	Non comune
	Shock cardiogeno	Non nota
	Pericardite	Non nota
	Bradicardia	Non nota
	Ritmo di galoppo presente	Non nota
Patologie vascolari	Vampate di calore	Molto comune
	[+1]Ipotensione	Comune
	Vasodilatazione	Comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie respiratorie, toraciche e Mediastiniche	[+1]Respiro sibilante	Molto comune
	[+]Dispnea	Molto comune
	Tosse	Molto comune
	Epistassi	Molto comune
	Rinorrea	Molto comune
	[+]Polmonite	Comune
	Asma	Comune
	Affezione polmonare	Comune
	[+]Versamento pleurico	Comune
	infiammazione polmonare	Raro
	[+]Fibrosi polmonare	Non nota
	[+]Distress respiratorio	Non nota
	[+]Insufficienza respiratoria	Non nota
	[+]Infiltrato polmonare	Non nota
	[+]Edema polmonare acuto	Non nota
	[+]Sindrome da distress respiratorio acuto	Non nota
	[+]Broncospasmo	Non nota
	[+]Ipossia	Non nota
	[+]Riduzione della saturazione d'ossigeno	Non nota
	Edema laringeo	Non nota
	Ortopnea	Non nota
	Edema polmonare	Non nota
	Malattia interstiziale polmonare	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	[1]Rigonfiamento delle labbra	Molto comune
	Dolore addominale	Molto comune
	Dispepsia	Molto comune
	Stipsi	Molto comune
	Stomatite	Molto comune
	Pancreatite	Comune
	Emorroidi	Comune
	Secchezza delle fauci	Comune
Patologie epatobiliari	Danno epatocellulare	Comune
	Epatite	Comune
	Dolorabilità epatica	Comune
	Ittero	Raro
	Insufficienza epatica	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Molto comune
	Rash	Molto comune
	[1]Rigonfiamento del viso	Molto comune
	Alopecia	Molto comune
	Alterazioni delle unghie	Molto comune
	Eritrodisestesia palmo-plantare	Molto comune
	Acne	Comune
	Cute secca	Comune
	Ecchimosi	Comune
	Iperidrosi	Comune
	Rash maculopapulare	Comune
	Prurito	Comune
	Onicoclasia	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Non nota

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Molto comune
	[1]Tensione muscolare	Molto comune
	Mialgia	Molto comune
	Artrite	Comune
	Dorsalgia	Comune
	Dolore osseo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
	Mal di collo	Comune
	Dolore alle estremità	Comune
Patologie renali e urinarie	Disordini renali	Comune
	Glomerulonefrite membranosa	Non nota
	Glomerulonefropatia	Non nota
	Insufficienza renale	Non nota
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Oligoidramnios	Non nota
	Ipoplasia renale	Non nota
	Ipoplasia Polmonare	Non nota
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infiammazione della mammella/ mastite	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Molto comune
	Dolore toracico	Molto comune
	Brividi	Molto comune
	Affaticamento	Molto comune
	Sintomi simil-influenzali	Molto comune
	Reazione all'infusione	Molto comune
	Dolore	Molto comune
	Piressia	Molto comune
	Infiammazione delle mucose	Molto comune
	Edema periferico	Molto comune
	Malessere	Comune
	Edema	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Contusione	Comune

+ Indica le reazioni avverse riferite in associazione a un esito fatale.

1 Indica le reazioni avverse riferite in gran parte in associazione a reazioni correlate alla somministrazione. Per queste non sono disponibili specifiche percentuali.

***** Osservata con la terapia di combinazione a seguito del trattamento con antracicline e in combinazione con i taxani.

Descrizione delle reazioni avverse specifiche

Disfunzione cardiaca

Lo scompenso cardiaco congestizio (Classe NYHA II-IV) è una reazione avversa comune associata all'impiego di Herceptin ed è stata associata a un esito fatale. In pazienti trattati con Herceptin sono stati osservati segni e sintomi di disfunzione cardiaca come dispnea, ortopnea, aumento della tosse, edema polmonare, S3 gallop, ridotta frazione di eiezione ventricolare (vedere paragrafo 4.4).

In 3 studi clinici registrativi sul trattamento adiuvante dell'EBC con Herceptin formulazione endovenosa somministrato in associazione a chemioterapia, l'incidenza di disfunzione cardiaca di grado 3/4 (nello specifico scompenso cardiaco congestizio sintomatico) era simile in pazienti in trattamento con la sola chemioterapia (ovvero in quelli che non avevano ricevuto Herceptin) e in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato sequenzialmente dopo un taxano (0,3-0,4%). La percentuale è risultata maggiore nei pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza con un taxano (2,0%). Nel contesto neoadiuvante l'esperienza relativa alla somministrazione concomitante di Herceptin e regimi a basse dosi di antracicline è limitata (vedere paragrafo 4.4).

Quando Herceptin è stato somministrato dopo il completamento della chemioterapia adiuvante, è stata osservata insufficienza cardiaco di Classe NYHA III-IV nello 0,6% dei pazienti del braccio trattato per un anno dopo un follow-up mediano di 12 mesi. Nello studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 8 anni, l'incidenza di CHF (Classe NYHA III e IV) severa nel braccio di Herceptin di 1 anno di terapia con Herceptin (analisi combinata dei due bracci di trattamento con Herceptin) è stata dello 0,8% e il tasso di disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica è stato del 4,6%.
Nel 71,4% dei pazienti trattati con Herceptin è stata osservata reversibilità della CHF severa (definita come una sequenza di almeno due valori consecutivi di LVEF ≥50 % dopo l'evento). Per il 79,5% dei pazienti è stata dimostrata reversibilità della disfunzione del ventricolo sinistro lievemente sintomatica e asintomatica. Dopo il completamento del trattamento con Herceptin si sono verificati circa il 17% degli eventi correlati a disfunzione cardiaca

Negli studi registrativi sul trattamento della malattia metastatica con Herceptin formulazione endovenosa l'incidenza di disfunzione cardiaca è variata tra il 9% e il 12% quando il farmaco veniva somministrato in associazione a paclitaxel rispetto all'1% - 4% per paclitaxel in monoterapia. Per quanto riguarda la monoterapia, il tasso era di 6% - 9%. La più alta percentuale di disfunzione cardiaca si è osservata in pazienti in trattamento con Herceptin somministrato in concomitanza ad antracicline/ciclofosfamide (27%), ed era significativamente maggiore rispetto ad antracicline/ciclofosfamide in monoterapia (7% - 10%). In uno studio clinico successivo con monitoraggio prospettico della funzionalità cardiaca, l'incidenza di scompenso cardiaco congestizio sintomatico è risultata essere 2,2% nei pazienti in trattamento con Herceptin e docetaxel rispetto a 0% nei pazienti in trattamento con docetaxel in monoterapia. La maggior parte dei pazienti (79%) che hanno sviluppato disfunzione cardiaca in questi studi clinici è migliorata dopo aver ricevuto il trattamento medico standard per lo scompenso cardiaco congestizio.

Reazioni correlate alla somministrazione/ipersensibilità

Negli studi clinici su Herceptin sono state osservate reazioni correlate alla somministrazione (ARR)/ reazioni di ipersensibilità come brividi e/o febbre, dispnea, ipotensione, respiro sibilante, broncospasmo, tachicardia, ridotta saturazione dell'ossigeno, distress respiratorio, rash, nausea, vomito e cefalea (vedere paragrafo 4.4). Il tasso di ARR di tutti i gradi è variato tra gli studi in funzione dell'indicazione, del metodo di acquisizione dei dati e della somministrazione di trastuzumab in concomitanza con chemioterapia o in monoterapia.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate in casi isolati.

Ematotossicità

Neutropenia febbrile e leucopenia sono eventi osservati molto comunemente. Reazioni avverse che si sviluppano comunemente hanno incluso: anemia, trombocitopenia e neutropenia. La frequenza degli episodi di ipoprotrombinemia non è nota. Il rischio di neutropenia può essere lievemente aumentato quando trastuzumab è somministrato con docetaxel dopo terapia con antracicline.

Eventi polmonari

Reazioni avverse polmonari severe si verificano in associazione all'uso di Herceptin e sono state associate ad esito fatale. Queste comprendono, a titolo esemplificativo, infiltrati polmonari, sindrome da distress respiratorio acuto, polmonite, infiammazione polmonare, versamento pleurico, distress respiratorio, edema polmonare acuto e insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Descrizione di reazioni avverse selezionate associate alla formulazione sottocutanea

Reazioni correlate alla somministrazione

Nello studio registrativo BO22227 l'incidenza delle ARR di tutti i gradi è stata del 37,2% con Herceptin formulazione endovenosa e del 47,8% con Herceptin formulazione sottocutanea; eventi severi di grado 3 sono stati riferiti rispettivamente nel 2,0% e nell'1,7% dei pazienti durante la fase di trattamento; non sono stati osservati eventi severi di grado 4 o 5. Tutte le ARR severe associate a Herceptin formulazione

sottocutanea si sono manifestate durante la somministrazione concomitante della chemioterapia. L'evento severo più frequente è stato l'ipersensibilità al farmaco.

Le reazioni sistemiche hanno incluso ipersensibilità, ipotensione, tachicardia, tosse e dispnea. Le reazioni locali hanno incluso eritema, prurito, edema, rash e dolore nel punto di iniezione.

Infezioni
Il tasso di infezioni severe (grado NCI CTCAE ≥ 3) è stato del 5,0% *versus* il 7,1%, rispettivamente nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea.

Il tasso di eventi avversi gravi in termini di infezioni (la maggior parte delle quali è stata identificata nell'ambito di un ricovero ospedaliero o di un prolungamento di un ricovero ospedaliero) è stato del 4,4% nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e dell'8,1% nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea. La differenza tra le formulazioni è stata osservata principalmente durante la fase di trattamento adiuvante (monoterapia) ed è stata dovuta soprattutto a infezioni di ferite postoperatorie, ma anche a diverse altre infezioni, quali infezioni delle vie respiratorie, pielonefrite acuta e sepsi. Tutti gli eventi si sono risolti in media entro 13 giorni nel braccio trattato con Herceptin endovenoso e in media entro 17 giorni nel braccio trattato con Herceptin sottocutaneo.

Eventi ipertensivi

Nello studio registrativo BO22227 più del doppio dei pazienti ha riferito ipertensione di tutti i gradi nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea (4,7% *versus* 9,8% rispettivamente per la formulazione endovenosa e per la formulazione sottocutanea), con una percentuale maggiore di pazienti con eventi severi (grado NCI CTCAE ≥ 3) rispettivamente < 1% *versus* 2,0% per la formulazione endovenosa e la formulazione sottocutanea. Tutti i pazienti, eccetto uno, che hanno riferito una severa ipertensione presentavano ipertensione nell'anamnesi prima dell'ingresso nello studio. Alcuni degli eventi severi si sono verificati il giorno dell'iniezione.

Immunogenicità

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante di EBC, il 8,1% (24/296) dei pazienti trattati con Herceptin endovena e il 14,9% (44/295) dei pazienti trattati con Herceptin sottocute hanno sviluppato anticorpi contro trastuzumab (a prescindere dalla presenza di anticorpi al basale). Anticorpi neutralizzanti anti-trastuzumab sono stati rilevati in campioni post-basali in 2 dei 24 pazienti trattati con Herceptin endovena e in 4 dei 44 pazienti trattati con Herceptin sottocute.
Il 20.0% dei pazienti trattati con Herceptin formulazione sottocutanea ha sviluppato anticorpi contro l'eccipiente ialuronidasi (rHuPH20).

La rilevanza clinica di questi anticorpi non è nota; tuttavia, la farmacocinetica, l'efficacia (determinata in base alla risposta patologica completa [pCR]) e la sicurezza di Herceptin endovena e di Herceptin sottocute determinate dal verificarsi di reazioni correlate alla somministrazione (ARR) non sono sembrate compromesse da questi anticorpi.

Informazioni dettagliate sulle misure da adottare per minimizzare i rischi, in conformità con il Piano di gestione dei rischi dell'UE, sono presentate nel paragrafo 4.4.

Passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea e viceversa.

Lo studio MO22982 ha esaminato il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea, ponendosi come obiettivo primario la valutazione della preferenza del paziente per la somministrazione di trastuzumab per via endovenosa o sottocutanea. La sperimentazione ha analizzato 2 coorti (una trattata con la formulazione sottocutanea in flaconcino e l'altra con la formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) avvalendosi di un disegno cross-over a 2 bracci, in base al quale 488pazienti sono stati randomizzati a una di due diverse sequenze di trattamento con Herceptin somministrato ogni tre settimane (e.v. [Cicli 1-4]→ s.c. [Cicli 5-8] o s.c. [Cicli

1-4]→ e.v. [Cicli 5-8]). I pazienti erano soggetti sia naïve al trattamento con Herceptin e.v. (20,3%) oppure già precedentemente esposti a Herceptin e.v. (79,7%). Per la sequenza e.v. →s.c. (coorti combinate della formulazione sottocutanea in flaconcino e della formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione) i tassi relativi agli eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati rispettivamente descritti prima dello switch (cicli 1-4) e dopo lo switch (cicli 5-8) come il 53,8% vs. il 56,4%; per la sequenza s.c.→e.v. (coorti combinate di s.c.in flanconcino e s.c. tramite dispositivo di somministrazione), il tasso di eventi avversi (di tutti i gradi) sono stati descritti prima dello switch e dopo lo switch rispettivamente come il 65,4% vs. il 48,7%.
Prima dello switch (Cicli 1-4) i tassi relativi all'insorgenza di eventi avversi gravi, eventi avversi di grado 3 e interruzione del trattamento dovuta a eventi avversi sono risultati bassi (<5%) e analoghi ai tassi successivi allo switch (Cicli 5-8). Non sono stati segnalati eventi avversi di grado 4 o 5.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate singole dosi di Herceptin formulazione sottocutanea fino a un massimo di 960 mg senza aver riscontrato alcun effetto indesiderato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC03

Herceptin formulazione sottocutanea contiene ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), un enzima utilizzato per aumentare la dispersione e l'assorbimento dei farmaci somministrati in concomitanza per via sottocutanea.

Trastuzumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato ricombinante contro il recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano (HER2). L'iperespressione di HER2 si osserva nel 20-30% dei tumori mammari primari. Studi svolti indicano che i pazienti affetti da tumore mammario con iperespressione di HER2 hanno una sopravvivenza libera da malattia più breve rispetto ai pazienti affetti da tumore senza iperespressione di HER2. Il dominio extracellulare del recettore (ECD, p105) può essere rilasciato nel flusso sanguigno e misurato nei campioni di siero.

Meccanismo d'azione

Trastuzumab si lega con un'elevata affinità e specificità al subdominio IV, una regione perimembranosa del dominio extracellulare di HER2. Il legame di trastuzumab con HER2 inibisce la segnalazione ligando-indipendente di HER2 e impedisce il clivaggio proteolitico del suo dominio extracellulare, un meccanismo di attivazione di HER2. Conseguentemente, trastuzumab ha dimostrato, sia *in vitro* che nell'animale, di essere in grado di inibire la proliferazione delle cellule tumorali umane che iperesprimono HER2. Inoltre trastuzumab è un potente mediatore della citotossicità anticorpo dipendente cellulo-mediata (ADCC). *In vitro* la ADCC mediata da trastuzumab ha dimostrato di essere esercitata in maniera preferenziale sulle cellule tumorali con iperespressione di HER2, rispetto alle cellule tumorali che non iperesprimono HER2.

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2

Individuazione dell'iperespressione di HER2 o dell'amplificazione del gene HER2 nel carcinoma mammario
Herceptin deve essere utilizzato soltanto nei pazienti affetti da tumore con iperespressione di HER2 o con amplificazione del gene HER2 come determinato mediante un test accurato e convalidato. L'iperespressione

di HER2 deve essere individuata tramite un esame immuno-istochimico (IHC) di sezioni tumorali fissate (vedere paragrafo 4.4). L'amplificazione del gene HER2 deve essere individuata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH) o ibridazione *in situ* cromogenica (CISH) di sezioni tumorali fissate. Sono candidati al trattamento con Herceptin i pazienti che mostrino marcata iperespressione di HER2 con indicazione di punteggio IHC pari a 3+ o un risultato positivo nel test FISH o CISH.

Per assicurare risultati accurati e riproducibili, gli esami devono essere effettuati in laboratori specializzati e in grado di garantire la validazione delle procedure analitiche.

Il sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC è quello riportato nella Tabella 2:

Tabella 2: Sistema raccomandato per l'assegnazione del punteggio ai modelli di marcatura IHC

Punteggio	**Modello di marcatura**	**Valutazione della iperespressione di HER2**
0	Nessuna marcatura o marcatura di membrana osservata in < 10% delle cellule tumorali.	Negativo
1+	Debole/appena percettibile marcatura della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali. Le cellule sono marcate soltanto in una parte della membrana.	Negativo
2+	Da lieve a moderata marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Equivoco
3+	Forte marcatura completa della membrana individuata in > 10% delle cellule tumorali.	Positivo

In generale, il test FISH è considerato positivo se il rapporto tra il numero di copie del gene HER2 per cellula tumorale e il numero di copie del cromosoma 17 è maggiore o uguale a 2 o se ci sono più di 4 copie del gene HER2 per cellula tumorale nel caso in cui non venga utilizzato il cromosoma 17 come riferimento.

In generale, il test CISH è considerato positivo se ci sono più di 5 copie del gene HER2 per nucleo in più del 50% delle cellule tumorali.

Per le istruzioni complete relative all'esecuzione e all'interpretazione dei test, fare riferimento ai foglietti allegati alle confezioni di test FISH e CISH convalidati. Potranno essere applicate anche le raccomandazioni ufficiali sul test HER2.

Per qualsiasi altro metodo utilizzabile per valutare l'espressione della proteina o del gene HER2, le analisi devono essere effettuate esclusivamente da laboratori che garantiscono un'esecuzione ottimale di metodi convalidati. Tali metodi devono essere chiari, precisi e abbastanza accurati da dimostrare l'iperespressione di HER2, e devono essere in grado di distinguere l'iperespressione di HER2 moderata (di livello 2+) da quella elevata (di livello 3+).

Efficacia clinica e sicurezza

Carcinoma mammario metastatico

Formulazione endovenosa

Herceptin è stato utilizzato negli studi clinici in monoterapia in pazienti affetti da MBC con tumori caratterizzati dall'iperespressione di HER2 e dal fallimento di uno o più regimi chemioterapici per la malattia metastatica (Herceptin in monoterapia).

Herceptin è stato utilizzato anche in associazione a paclitaxel o docetaxel nel trattamento di pazienti non sottoposti a chemioterapia per la malattia metastatica. I pazienti pretrattati con una chemioterapia adiuvante a base di antracicline sono stati trattati con paclitaxel (175 mg/m^2 somministrati in infusione nell'arco di 3

ore) con o senza Herceptin. Nello studio registrativo con docetaxel (100 mg/m^2 somministrati in infusione nell'arco di 1 ora) associato o meno a Herceptin, il 60% dei pazienti aveva ricevuto in precedenza una chemioterapia adiuvante a base di antracicline. I pazienti sono stati trattati con Herceptin fino alla progressione della malattia.

L'efficacia di Herceptin in associazione a paclitaxel in pazienti non sottoposti in precedenza a terapia adiuvante con antracicline non è stata studiata. Tuttavia, l'associazione Herceptin più docetaxel è risultata efficace, a prescindere dal fatto che i pazienti fossero o meno stati sottoposti a precedente terapia adiuvante con antracicline.

Il metodo utilizzato per analizzare l'iperespressione di HER2 e determinare l'idoneità dei pazienti a prendere parte agli studi clinici registrativi sull'uso di Herceptin in monoterapia ed Herceptin più paclitaxel ha impiegato la colorazione immunoistochimica di HER2 di materiale fissato prelevato da tumori mammari, usando gli anticorpi monoclonali murini CB11 e 4D5. Tali tessuti sono stati fissati in formalina o in fissativo di Bouin. Questo metodo di saggio utilizzato negli studi clinici ed eseguito in un laboratorio centrale ha utilizzato una scala da 0 a 3+. I pazienti classificati da una colorazione 2+ o 3+ sono stati inclusi, mentre quelli con una colorazione 0 o 1+ sono stati esclusi. Più del 70% dei pazienti arruolati presentava un'iperespressione 3+. I dati acquisiti suggeriscono che gli effetti benefici sono stati maggiori nei pazienti con livelli più elevati di iperespressione di HER2 (3+).

Il principale metodo di analisi utilizzato per determinare la positività a HER2 nello studio registrativo con docetaxel, associato o meno a Herceptin, è stato l'immunoistochimica. Una minoranza di pazienti è stata testata mediante ibridazione *in situ* tramite fluorescenza (FISH). In questo studio, l'87% dei pazienti arruolati era caratterizzato da una malattia IHC3+ e il 95% da una malattia IHC3+ e/o FISH-positiva.

Somministrazione settimanale nel carcinoma mammario metastatico
Nella Tabella 3 sono riassunti i risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 3: Risultati di efficacia relativi a studi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**	**Terapia di associazione**			
	Herceptin[1] **N=172**	**Herceptin più paclitaxel[2]** **N=68**	**Paclitaxel[2]** **N=77**	**Herceptin più docetaxel[3]** **N=92**	**Docetaxel[3]** **N=94**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Durata mediana della risposta (mesi) (IC al 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	16,4 (12,3-n.a.)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1. Studio H0649g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
2. Studio H0648g: sottopopolazioni di pazienti IHC3+
3. Studio M77001: popolazione intent-to-treat, risultati a 24 mesi

Trattamento di associazione Herceptin con anastrozolo
Herceptin è stato studiato in combinazione con anastrozolo per il trattamento di prima linea delle pazienti in postmenopausa con MBC iperesprimente HER2, positivo per i recettori ormonali (ad esempio recettore per gli estrogeni (ER) e/o recettore per il progesterone (PR)). La sopravvivenza libera da progressione è raddoppiata nel braccio di trattamento con Herceptin più anastrozolo rispetto al braccio con anastrozolo in

monoterapia (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Per gli altri parametri, i miglioramenti osservati nel braccio di combinazione sono stati: risposta globale (16,5% rispetto a 6,7%), beneficio clinico (42,7% rispetto a 27,9%), tempo alla progressione (4,8 mesi rispetto a 2,4 mesi). Non si è potuta rilevare alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda il tempo alla risposta e la durata della risposta. La mediana della sopravvivenza globale si è prolungata di 4,6 mesi per i pazienti nel braccio di combinazione. La differenza non è stata statisticamente significativa, comunque più della metà dei pazienti arruolati nel braccio con anastrozolo in monoterapia sono passati a un regime contenente Herceptin dopo progressione di malattia.

Somministrazione ogni tre settimane nel carcinoma mammario metastatico
Nella Tabella 4 sono riassunti i risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione:

Tabella 4: Risultati di efficacia relativi a studi non comparativi condotti in monoterapia e in terapia di associazione

Parametro	**Monoterapia**		**Terapia di associazione**	
	Herceptin[1] **N=105**	**Herceptin[2]** **N=72**	**Herceptin più paclitaxel[3]** **N=32**	**Herceptin più docetaxel[4]** **N=110**
Percentuale di risposta (IC al 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Durata mediana della risposta (mesi) (intervallo)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
TTP mediano (mesi) (IC al 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-n.a.)	13,6 (11-16)
Sopravvivenza mediana (mesi) (IC al 95%)	n.a.	n.a.	n.a.	47,3 (32-n.a.)

TTP = tempo alla progressione; "n.a." indica che non è stato possibile valutarlo o che non è stato ancora raggiunto.
1. Studio WO16229: dose di carico 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
2. Studio MO16982: dose di carico 6 mg/kg a settimana per 3 volte; seguita da 6 mg/kg ogni 3 settimane
3. Studio BO15935
4. Studio MO16419

Siti di progressione
La frequenza di progressione al fegato è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con l'associazione Herceptin-paclitaxel rispetto a paclitaxel in monoterapia (21,8% *versus* 45,7%; p = 0,004). Un numero maggiore di pazienti trattati con Herceptin e paclitaxel ha fatto rilevare una progressione a livello del sistema nervoso centrale rispetto ai pazienti trattati con paclitaxel in monoterapia (12,6% *versus* 6,5%; p = 0,377).

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto adiuvante)

Formulazione endovenosa

Il carcinoma mammario in fase iniziale è definito come un carcinoma primario invasivo non metastatico della mammella.
L'impiego di Herceptin nel contesto della terapia adiuvante è stato analizzato in 4 ampi studi multicentrici e randomizzati:

- Lo studio BO16348 era disegnato per confrontare il trattamento con Herceptin ogni tre settimane per uno e due anni e la sola osservazione in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia, chemioterapia standard e radioterapia (se applicabile). È stato inoltre eseguito un confronto tra il trattamento con Herceptin per un anno e il trattamento con Herceptin per due anni. Ai pazienti destinati a ricevere Herceptin è stata somministrata una dose di carico iniziale di 8 mg/kg, seguita da 6 mg/kg ogni tre settimane per un anno o per due anni.
- Gli studi NSABP B-31e NCCTG N9831 che comprendono un'analisi combinata erano disegnati per valutare l'utilità clinica di associare il trattamento con Herceptin a paclitaxel dopo chemioterapia con AC; inoltre lo studio NCCTG N9831 ha anche valutato l'aggiunta di Herceptin con modalità sequenziale rispetto alla chemioterapia con AC→P in pazienti con EBC HER2 positivo dopo chirurgia.
- Lo studio BCIRG 006 era disegnato per valutare l'associazione del trattamento con Herceptin a docetaxel dopo chemioterapia con AC o a docetaxel e carboplatino in pazienti con EBC HER2 positivo dopo la chirurgia.

Il carcinoma mammario in fase iniziale nello studio BO16348 era limitato all'adenocarcinoma mammario primario, invasivo, operabile, con linfonodi ascellari positivi o linfonodi ascellari negativi, se con tumore di almeno 1 cm di diametro.

Nell'analisi congiunta degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831, l'EBC era limitato a donne con carcinoma mammario operabile ad alto rischio, definito come HER2 positivo e linfonodi ascellari positivi o HER2 positivo e linfonodi ascellari negativi con caratteristiche di alto rischio (dimensione del tumore > 1 cm e ER negativi o dimensione del tumore > 2 cm, indipendentemente dallo stato ormonale).

Nello studio BCIRG 006 l'EBC HER2 positivo era limitato a pazienti con linfonodi positivi o con linfonodi negativi ad alto rischio definiti come coinvolgimento linfonodale assente (pN0) e almeno 1 dei seguenti fattori: dimensione tumorale maggiore di 2 cm, recettori per gli estrogeni e per il progesterone negativi, grado istologico e/o nucleare 2-3 o età < 35 anni.

Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati di efficacia emersi dallo studio BO16348 dopo un follow-up mediano di 12 mesi* e 8 anni**:

Tabella 5: Risultati di efficacia dello studio BO16348

	Follow-up mediano di 12 mesi*		Follow-up mediano di 8 anni**	
Parametro	Osservazione N=1693	Herceptin 1 anno N = 1693	Osservazione N= 1697***	Herceptin 1 anno N = 1702***
Sopravvivenza libera da malattia				
- N. di pazienti con eventi	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- N. di pazienti senza eventi	1474 (87,1 %)	1566 (92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Valore di p *versus* osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio *versus* osservazione	0,54		0,76	
Sopravvivenza libera da recidiva				
- N. di pazienti con eventi	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1485 (87,7 %)	1580 (93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p *versus* osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio *versus* osservazione	0,51		0,73	
Sopravvivenza libera da malattia a distanza				
- N. di pazienti con eventi	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- N. di pazienti senza eventi	1508 (89,1 %)	1594 (94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Valore di p *versus* osservazione	< 0,0001		< 0,0001	
Hazard ratio *versus* osservazione	0,50		0,76	
Sopravvivenza globale (decesso)				
- N. di pazienti con eventi	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- N. di pazienti senza eventi	1653 (97,6 %)	1662 (98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Valore di p *versus* osservazione	0,24		0,0005	
Hazard ratio *versus* osservazione	0,75		0,76	

*L'endpoint co-primario DFS di 1 anno *versus* osservazione ha raggiunto il limite statistico predefinito
**Analisi finale (comprendente il crossover del 52% dei pazienti dal braccio di osservazione a Herceptin)
***È presente una discrepanza del campione complessivo a causa di un esiguo numero di pazienti randomizzati dopo la data di cut-off per l'analisi di follow-up mediano di 12 mesi

I risultati dell'analisi di efficacia ad interim hanno superato il limite statistico predeterminato del protocollo per il confronto Herceptin per 1 anno *versus* osservazione. Dopo un follow-up mediano di 12 mesi, l'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza libera da malattia (DFS) era 0,54 (IC al 95% 0,44 - 0,67) che si traduce in un beneficio assoluto, in termini di tasso di sopravvivenza libera da malattia a 2 anni, di 7,6 punti percentuali (85,8% *versus* 78,2%) a favore del braccio trattato con Herceptin.

Dopo un follow-up mediano di 8 anni è stata eseguita un'analisi finale che ha evidenziato che il trattamento con Herceptin per un anno è associato a una riduzione del rischio del 24% rispetto alla sola osservazione (HR=0,76, IC al 95% 0,67 - 0,86). Ciò si traduce in un beneficio assoluto in termini di un tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 anni di 6,4 punti percentuali a favore del trattamento con Herceptin per un anno.

In quest'analisi finale, il prolungamento del trattamento con Herceptin per una durata di due anni non ha evidenziato alcun beneficio supplementare rispetto al trattamento per 1 anno [HR DFS nella popolazione intent-to-treat (ITT) di 2 anni *versus* 1 anno = 0,99 (IC al 95 %: 0,87 - 1,13), valore di p=0,90 e HR OS=0,98 (0,83 - 1,15); valore di p = 0,78]. Il tasso di disfunzione cardiaca asintomatica è risultato aumentato nel braccio di trattamento per 2 anni (8,1 % *versus* 4,6 % nel braccio di trattamento per 1 anno). Un numero maggiore di pazienti ha avuto almeno un evento avverso di grado 3 o 4 nel braccio di trattamento per 2 anni (20,4%) rispetto al braccio di trattamento per 1 anno (16,3%).

Negli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831 Herceptin è stato somministrato in associazione a paclitaxel, dopo chemioterapia con AC.

Doxorubicina e ciclofosfamide sono state somministrate in concomitanza come segue:

- doxorubicina in push endovenoso, 60 mg/m^2, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.
- ciclofosfamide per via endovenosa, 600 mg/m^2 in 30 minuti, somministrata ogni 3 settimane per 4 cicli.

Paclitaxel, in combinazione con Herceptin, è stato somministrato come segue:

- paclitaxel per via endovenosa - 80 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta alla settimana per 12 settimane,

oppure

- paclitaxel per via endovenosa - 175 mg/m^2 come infusione endovenosa continua, somministrato una volta ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 1 di ogni ciclo).

I risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS* sono riassunti nella seguente tabella 6. La durata mediana del follow-up era di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

Tabella 6: Riassunto dei risultati di efficacia dell'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 al momento dell'analisi finale della DFS*

Parametro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Hazard ratio *versus* AC→P (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001
Recidiva a distanza N. di pazienti con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37-0,60) p<0,0001
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con evento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48-0,92) p=0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*Alla durata mediana del follow-up di 1,8 anni per i pazienti nel braccio AC→P e di 2,0 anni per i pazienti nel braccio AC→PH.

**Il valore di p per la OS non ha superato il limite statistico predeterminato per il confronto AC→PH versus AC→P.

Relativamente all'*endpoint* primario, DFS, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva di malattia. L'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni di 11,8 punti percentuali (87,2% *versus* 75,4%) a favore del braccio AC→PH (Herceptin).
Al momento di un aggiornamento sulla sicurezza, dopo un *follow-up* mediano di 3,5-3,8 anni, un'analisi della DFS ha riconfermato l'entità del beneficio mostrato nell'analisi finale della DFS. Nonostante il *cross-over* a Herceptin nel braccio di controllo, l'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è risultata in una riduzione del 52% del rischio di recidiva della malattia. L'aggiunta di Herceptin alla chemioterapia con paclitaxel è anche risultata in una riduzione del 37% del rischio di decesso.

L'analisi finale prepianificata della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 è stata condotta nel momento in cui si sono verificati 707 decessi (follow-up mediano di 8,3 anni nel gruppo AC→PH). Rispetto a quanto osservato con il trattamento AC→P, il trattamento con AC→PH ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della OS (HR stratificato = 0,64; IC al 95%

[0,55 – 0,74]; valore di p log-rank < 0,0001). A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza pari all'86,9% nel braccio AC→PH e al 79,4% nel braccio AC→P, con un beneficio assoluto del 7,4% (IC al 95%: 4,9% - 10,0%).

I risultati finali di OS emersi dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831 sono riassunti nella Tabella 7 sottostante.

Tabella 7: Analisi finale della sopravvivenza globale emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG 9831

Parametro	AC→P (n=2032)	AC→PH (n=2031)	Valore di p versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (IC al 95%)
Decesso (evento di OS): N. di pazienti con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	< 0,0001	0,64 (0,55 – 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamide; P: paclitaxel; H: trastuzumab

L'analisi della DFS è stata condotta anche all'analisi finale della OS emersa dall'analisi combinata degli studi NSABP B-31 e NCCTG N9831. I risultati aggiornati dell'analisi della DFS (HR stratificato = 0,61; IC al 95% [0,54 – 0,69]) hanno mostrato un beneficio in termini di DFS simile a quello osservato nell'analisi definitiva primaria della DFS, nonostante il 24,8% dei pazienti del braccio AC→P abbia effettuato il crossover al trattamento con Herceptin. A 8 anni è stato stimato un tasso di sopravvivenza libera da malattia pari al 77,2% (IC al 95%: 75,4% - 79,1%) nel braccio AC→PH, con un beneficio assoluto dell'11,8% rispetto al braccio AC→P.

Nello studio BCIRG 006 Herceptin è stato somministrato in associazione con docetaxel, dopo chemioterapia con AC (AC→DH) o in associazione con docetaxel e carboplatino (DCarbH).

Docetaxel è stato somministrato come segue:

- docetaxel per via endovenosa - 100 mg/m^2 come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli (giorno 2 del primo ciclo di docetaxel, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

oppure

- docetaxel per via endovenosa - 75 mg/m^2 come infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, somministrato ogni 3 settimane per 6 cicli (giorno 2 del primo ciclo, quindi giorno 1 di ogni ciclo successivo)

seguito da:

- carboplatino – AUC target = 6 mg/ml/min somministrato come infusione endovenosa nell'arco di 30-60 minuti ripetuto ogni 3 settimane per un totale di sei cicli.

Herceptin era somministrato una volta alla settimana in combinazione con la chemioterapia e successivamente ogni 3 settimane per un totale di 52 settimane.

I risultati di efficacia dello studio BCIRG 006 sono riassunti nelle Tabelle 8 e 9. La durata mediana del follow-up era di 2,9 anni nel braccio AC→D e di 3,0 anni in ognuno dei bracci AC→DH e DCarbH.

Tabella 8: Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* AC→DH

Parametro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Hazard ratio *versus* AC→D (IC al 95%) valore di p
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con evento	195	134	0,61 (0,49-0,77) p<0,0001
Recidiva a distanza N. di pazienti con evento	144	95	0,59 (0,46-0,77) p<0,0001
Decesso (evento di OS) N. di pazienti con evento	80	49	0,58 (0,40-0,83) p=0,0024

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; AC→DH = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel in associazione con trastuzumab; IC = intervallo di confidenza.

Tabella 9: Riassunto delle analisi di efficacia dello studio BCIRG 006 AC→D *versus* DCarbH

Parametro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Hazard ratio *versus* AC→D (IC al 95%)
Sopravvivenza libera da malattia N. di pazienti con evento	195	145	0,67 (0,54-0,83) p=0,0003
Recidiva a distanza N. di pazienti con evento	144	103	0,65 (0,50-0,84) p=0,0008
Decesso (evento di OS) N. di pazienti con evento	80	56	0,66 (0,47-0,93) p=0,0182

AC→D = doxorubicina in associazione con ciclofosfamide, seguiti da docetaxel; DCarbH = docetaxel, carboplatino e trastuzumab; IC = intervallo di confidenza

Nello studio BCIRG 006 relativamente all'endpoint primario, DFS, l'hazard ratio si traduce in un beneficio assoluto, in termini di sopravvivenza libera da malattia a 3 anni, di 5,8 punti percentuali (86,7% *versus* 80,9%) a favore del braccio AC→DH (Herceptin) e di 4,6 punti percentuali (85,5% *versus* 80,9%) a favore del braccio DCarbH (Herceptin) rispetto a AC→D.

Nello studio BCIRG 006, 213/1075 pazienti nel braccio DCarbH (TCH), 221/1074 pazienti nel braccio AC→DH (AC→TH) e 217/1073 nel braccio AC→D (AC→T) avevano un performance status di Karnofsky ≤90 (80 o 90). Non è stato osservato alcun beneficio in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) in questo sottogruppo di pazienti (hazard ratio = 1,16; IC al 95% [0,73; 1,83] per il braccio DCarbH (TCH) *versus* AC→D (AC→T); hazard ratio 0,97; IC al 95% [0,60; 1,55] per il braccio AC→DH (AC→TH) *versus* AC→D).

In aggiunta è stata condotta un'analisi *post-hoc* esplorativa sui dati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici, così come riassunto nella Tabella 10.

Tabella 10:Analisi *post-hoc* esplorativa sui risultati derivanti dall'analisi congiunta (JA) degli studi NSABP B-31/NCCTG N9831 e dallo studio clinico BCIRG006, combinando gli eventi di DFS e quelli cardiaci sintomatici

	AC→PH (*versus* AC→P) (NSABP B-31 e NCCTG N9831)	AC→DH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (*versus* AC→D) (BCIRG 006)
Analisi primaria di efficacia DFS Hazard ratio (IC al 95%) valore di p	0,48 (0,39-0,59) p<0,0001	0,61 (0,49-0,77) p< 0,0001	0,67 (0,54-0,83) p=0,0003
Analisi esplorativa post-hoc con eventi di DFS e cardiaci sintomatici Hazard ratio (IC al 95%)	0,64 (0,53-0,77)	0,70 (0,57-0,87)	0,71 (0,57-0,87)

A: doxurobicina; C: ciclosfosfamide; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab
IC = intervallo di confidenza
*Al momento dell'analisi finale della DFS. La durata mediana del follow-up è stata di 1,8 anni nel braccio AC→P e di 2,0 anni nel braccio AC→PH.

Carcinoma mammario in fase iniziale (contesto neoadiuvante-adiuvante)

Formulazione endovenosa

Ad oggi non sono disponibili risultati che confrontino l'efficacia di Herceptin somministrato con la chemioterapia nel contesto adiuvante rispetto al contesto neoadiuvante/adiuvante.

Nel contesto del trattamento neoadiuvante-adiuvante, lo studio MO16432, studio clinico multicentrico, randomizzato, era disegnato per valutare l'efficacia clinica della somministrazione concomitante di Herceptin con la chemioterapia neoadiuvante contenente sia un'antraciclina che un taxano, seguiti da Herceptin in adiuvante, fino ad un totale di 1 anno di trattamento. Lo studio ha arruolato pazienti con nuova diagnosi di EBC localmente avanzato (stadio III) o EBC infiammatorio. Pazienti con tumori HER2+ sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia neoadiuvante in concomitanza ad Herceptin neoadiuvante-adiuvante o chemioterapia neoadiuvante da sola.

Nello studio MO16432 Herceptin (dose di carico di 8 mg/kg, seguiti da 6 mg/kg nel mantenimento ogni 3 settimane) è stato somministrato in concomitanza a 10 cicli di chemioterapia neoadiuvante come segue:

- Doxorubicina 60 mg/m^2 e paclitaxel 150 mg/m^2, somministrati ogni 3 settimane per 3 cicli,

seguiti da
- Paclitaxel 175 mg/m^2 somministrato ogni 3 settimane per 4 cicli,

seguiti da
- CMF il giorno 1 e 8 ogni 4 settimane per 3 cicli,

seguiti dopo la chirurgia da
- cicli aggiuntivi di Herceptin adiuvante (al completamento di 1 anno di terapia).

I risultati di efficacia dello studio MO16432 sono riassunti nella Tabella 11. La durata mediana del follow-up nel braccio contenente Herceptin era di 3,8 anni.

Tabella 11: Risultati di efficacia dello studio MO16432

Parametro	Chemioterapia + Herceptin (n=115)	Sola chemioterapia (n=116)	
Sopravvivenza libera da eventi N. di pazienti con evento	46	59	Hazard ratio (IC al 95%) 0,65 (0,44-0,96) p=0,0275
Risposta patologica completa totale* (IC al 95%)	40% (31,0-49,6)	20,7% (13,7-29,2)	p=0,0014
Sopravvivenza globale N. di pazienti con evento	22	33	Hazard ratio (IC al 95%) 0,59 (0,35-1,02) p=0,0555

* definita come l'assenza di carcinoma invasivo nella mammella e nei linfonodi ascellari

È stato stimato un beneficio assoluto di 13 punti percentuali a favore del braccio Herceptin in termini di tasso di sopravvivenza libera da eventi a 3 anni (65% *versus* 52%).

Formulazione sottocutanea

Lo studio BO22227 è stato disegnato per dimostrare la non-inferiorità del trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa sulla base degli endpoint coprimari di farmacocinetica ed efficacia (C_{trough} di trastuzumab pre-dose Ciclo 8, e il tasso di pCR alla chirurgia definitiva, rispettivamente). Un totale di 595 pazienti con tumore mammario HER2 positivo, operabile o localmente avanzato (LABC), incluso tumore mammario infiammatorio, hanno ricevuto otto cicli di Herceptin formulazione endovenosa o Herceptin formulazione sottocutanea in concomitanza con chemioterapia (4 cicli di docetaxel, 75 mg/m^2 in infusione endovenosa, seguiti da 4 cicli di FEC ([5-fluoruracile, 500 mg/m^2 epirubicina, 75 mg/m^2 ciclofosfamide, 500 mg/m^2 per ogni bolo o infusione endovenosi]), seguiti da chirurgia, e ha proseguito la terapia con Herceptin formulazione endovenosa o Herceptin formulazione sottocutanea secondo la randomizzazione originaria per altri 10 cicli, per un totale di un anno di trattamento.

L'analisi dell'endpoint coprimario di efficacia, pCR, definito come l'assenza di cellule neoplastiche invasive nella mammella, ha fatto emergere tassi del 40,7% (IC al 95%: 34,7-46,9) nel braccio trattato con Herceptin formulazione endovenosa e del 45,4% (IC al 95%: 39,2-51,7%) nel braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea: una differenza di 4,7 punti percentuali a favore del braccio trattato con Herceptin formulazione sottocutanea. Il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 97,5% a una coda relativo alla differenza nei tassi di pCR è stato -4,0, stabilendo la non-inferiorità di Herceptin sottocute per l'endpoint coprimario.

Tabella 12: Riassunto della risposta patologica completa (pCR)

	Herceptin EV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (assenza di cellule neoplastiche invasive nella mammella)	107 (40,7%)	118 (45,4%)
Non-rispondenti	156 (59,3%)	142 (54,6%)
IC esatto al 95% per il tasso di pCR*	(34,7; 46,9)	(39,2; 51,7)
Differenza in pCR (braccio SC meno braccio EV)	4,70	
Limite inferiore del IC del 97.5% a una coda per la differenza in pCR**	-4,0	

*Intervallo di confidenza per un campione binomiale usando il metodo di Pearson-Clopper
**La correzione di continuità di Anderson and Hauck (1986) è stata usata per questo calcolo

Analisi con un più lungo periodo di follow-up di una durata mediana superiore a 40 mesi hanno supportato l'efficacia non-inferiore di Herceptin sottocute confrontato con Herceptin endovena con risultati comparabili sia di EFS che di OS (tassi di EFS a 3 anni di 73% nel braccio trattato con Herceptin endovena e 76% nel braccio trattato con Herceptin sottocute, e tassi di OS a 3 anni di 90% nel braccio trattato con Herceptin endovena e 92% nel braccio trattato con Herceptin sottocute).
Per la non-inferiorità dell'endopoint coprimario di PK, il valore C_{trough} di trastuzumab allo stato stazionario alla fine del Ciclo 7 di trattamento, vedere paragrafo 5.2. Proprietà Farmacocinetiche.

Per il profilo di sicurezza comparativo, vedere paragrafo 4.8.

Lo studio MO28048, che ha indagato la sicurezza e la tollerabilità di Herceptin formulazione sottocutanea come terapia adiuvante nei pazienti EBC positivi per HER2 che sono stati arruolati o nella coorte trattata con Herceptin formulazione sottocutanea (N = 1868 pazienti, di cui 20 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante) o nella coorte trattata con Herceptin formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione (N = 710 pazienti, di cui 21 pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante), non ha evidenziato nuovi segnali di sicurezza. I risultati sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto per Herceptin formulazione endovenosa e Herceptin formulazione sottocutanea. Inoltre, il trattamento adiuvante con Herceptin formulazione sottocutanea a dose fissa in pazienti con EBC aventi un peso corporeo più basso non è stato associato ad un aumento del rischio per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi, rispetto ai pazienti con un peso corporeo maggiore.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha revocato l'obbligo di presentazione dei risultati degli studi con Herceptin in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di trastuzumab a una dose di 600 mg somministrata per via sottocutanea ogni tre settimane è stata confrontata con la via endovenosa (dose di carico 8 mg/kg, dose di mantenimento 6 mg/kg ogni tre settimane) nello studio di fase III BO22227. I risultati di farmacocinetica dell'endpoint coprimario, C_{trough} pre-dose ciclo 8 (C_{trough}), hanno dimostrato la non-inferiorità di Herceptin sottocutaneo rispetto a Herceptin endovenoso aggiustato in funzione del peso corporeo.
La C_{trough} media durante la fase di trattamento neoadiuvante, al punto di rilevazione pre-dose del ciclo 8, è stata superiore nel braccio trattato con Herceptin sottocutaneo (78,7 µg/ml) rispetto al braccio dello studio trattato con Herceptin endovenoso (57,8 µg/ml). Durante la fase di trattamento adiuvante, al punto di rilevazione pre-dose del Ciclo 13, i valori medi osservati di C_{trough} sono stati rispettivamente di 90,4 µg/ml e 62,1 µg/ml. Sulla base dei dati osservati nello studio BO22227, lo stato stazionario con la formulazione endovenosa è stato raggiunto al Ciclo 8. Con Herceptin formulazione sottocute, le concentrazioni erano approssimativamente allo stato stazionario dopo il ciclo 7 (pre-somministrazione del Ciclo 8) con un piccolo incremento nella concentrazione (<15%) fino al Ciclo 13. Il valore C_{trough} medio al Ciclo 18 pre-dose sottocutanea è stato di 90,7 µg/ml ed è simile a quello del ciclo 13, a indicare l'assenza di un ulteriore incremento dopo il Ciclo 13.

Il valore mediano di T_{max} dopo somministrazione sottocutanea è stato di circa 3 giorni con un'elevata variabilità interindividuale (range: 1-14 giorni). Come previsto, il valore medio di C_{max} è stato inferiore con Herceptin formulazione sottocutanea (149 µg/ml) rispetto al braccio endovenoso (valore al termine dell'infusione: 221 µg/ml).

Il valore di $AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ medio dopo la dose del ciclo 7 è stato di circa il 10% superiore con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin formulazione endovenosa, con valori di AUC medi rispettivamente di 2268 µg/ml/die e 2056 µg/ml/die. Il valore di $AUC_{0\text{-}21\ giorni}$ dopo la dose del Ciclo 12 è stato del 20% circa superiore con Herceptin formulazione sottocutanea rispetto a Herceptin endovenoso, con valori di AUC medi rispettivamente di 2610 µg/ml/die e 2179 µg/ml/die. In considerazione dell'impatto significativo del peso corporeo sulla clearance di trastuzumab e dell'uso di una dose fissa per la somministrazione sottocutanea, la differenza di esposizione tra la somministrazione sottocutanea e la somministrazione endovenosa è risultata dipendente dal peso corporeo: nei pazienti con peso corporeo

< 51 kg, la AUC media di trastuzumab allo stato stazionario è stata più elevata dell'80% circa dopo somministrazione sottocutanea rispetto alla somministrazione endovenosa, mentre nel gruppo con peso corporeo più alto (> 90 kg) la AUC è stata inferiore del 20% dopo trattamento sottocutaneo rispetto al trattamento endovenoso.

Al fine di descrivere le concentrazioni farmacocinetiche osservate a seguito della somministrazione di Herceptin E.V. ed Herceptin S.C.. in pazienti affetti da EBC, è stato predisposto un modello di farmacocinetica di popolazione con eliminazione parallela lineare e non lineare dal compartimento centrale utilizzando l'insieme dei dati di farmacocinetica di Herceptin E.V. ed Herceptin S.C. provenienti dallo studio di fase III BO22227. La biodisponibilità di trastuzumab somministrato in formulazione sottocutanea è stata stimata pari al 77,1% e la costante di velocità di assorbimento di primo ordine è stata stimata pari a 0,4 die-1. La clearance lineare era pari a 0,111 l/die ed il volume del compartimento centrale (V_c) era pari a 2,91 l. I valori del parametro di Michaelis-Menten erano pari a 11,9 mg/die e 33,9 µg/mL per V_{max} e K_m rispettivamente . Il peso corporeo e l'alanina aminotransferasi sierica (SGPT/ALT) hanno mostrato un'influenza statisticamente significativa sulla farmacocinetica; ciononostante, le simulazioni hanno dimostrato che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da EBC. I valori dei parametri diesposizione farmacocinetica previsti per la popolazione (mediana 5° - 95° percentile) per i regimi con somministrazione S.C. di Herceptin inpazienti affetti da EBC sono illustrati nella Tabella 13 sottostante.

Tabella 13 Valori farmacocinetici dell'esposizione previsti per la popolazione (mediana 5° - 95° percentile) per il regime di somministrazione q3w di 600 mg di Herceptin S.C. in pazienti affetti da EBC

Forma tumorale primaria e regime di somministrazione	**Ciclo**	**N**	**C_{min} (µg/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**	**$AUC_{0-21giorni}$ (µg.die/ml)**
EBC 600 mg Herceptin S.C.. q3w	Ciclo 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Ciclo 7 (stato stazionario)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Formulazione SC tramite dispositivo di somministrazione
Lo studio di fase I (BO25532) ha dimostrato che Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione è sovrapponibile (utilizzando un intervallo di confidenza di bioequivalenza standard di 0,8-1,25) a Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino somministrato mediante siringa. 114 volontari sani di sesso maschile sono stati trattati con una singola dose fissa di 600 mg (n=58 dispositivo di somministrazione, n= 56 siringa). Il rapporto delle medie geometriche e l'IC al 90% per gli endpoint primari di farmacocinetica erano pari rispettivamente a 1,01 [IC al 90%: 0,959-1,07] e 1,02 [IC al 90%: 0,956-1,10] per l'$AUC_{0-21\ giorni}$ e la C_{max}.

Washout di trastuzumab
Il periodo di washout di trastuzumab è stato valutato in seguito alla somministrazione sottocutanea utilizzando il modello di farmacocinetica di popolazione. I risultati di queste simulazioni indicano che almeno il 95% dei pazienti raggiungerà concentrazioni <1 µg/ml (circa il 3% della $C_{min,ss}$ prevista per la popolazione o all'incirca il 97% del periodo di washout) entro 7 mesi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Herceptin endovenaNon si è avuta alcuna evidenza di tossicità acuta o correlata a dosi ripetute, in studi di durata fino a 6 mesi, né di tossicità a livello della riproduzione in studi sulla teratogenicità, sulla fecondità femminile o sulla tossicità nell'ultimo periodo di gestazione/passaggio placentare. Herceptin non è genotossico. Uno studio sul trealosio, uno dei principali eccipienti della formulazione, non ha evidenziato alcuna tossicità.

Non sono stati effettuati studi a lungo termine nell'animale per la determinazione del potenziale carcinogenico di Herceptin o per determinare i suoi effetti sulla fertilità maschile.

Herceptin sottocuteÈ stato condotto uno studio a dose singola nei conigli e uno studio di tossicità a dosi ripetute di 13 settimane nelle scimmie *cynomolgus*. Lo studio sui conigli è stato condotto appositamente per esaminare aspetti di tollerabilità locale. Lo studio di 13 settimane è stato condotto per confermare che il cambiamento della via di somministrazione e l'impiego del nuovo eccipiente ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20) non hanno alcun effetto sulle caratteristiche di sicurezza di Herceptin. Herceptin formulazione sottocutanea è stato ben tollerato a livello sia locale sia sistemico.

La ialuronidasi si trova nella maggior parte dei tessuti del corpo umano. I dati non clinici relativi alla ialuronidasi umana ricombinante non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, che hanno incluso endpoint di sicurezza farmacologica. Gli studi sulla tossicità a livello della riproduzione condotti con rHuPH20 hanno rivelato embriofetotossicità nel topo ad elevate esposizioni sistemiche, ma non hanno dimostrato un potenziale teratogeno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
α,α- trealosio diidrato
L- metionina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Herceptin formulazione sottocutanea tramite dispositivo di somministrazione è pronto all'uso.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il dispositivo di somministrazione in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il dispositivo di somministrazione nella scatola originale per proteggerlo dalla luce.

Una volta tolto dal frigorifero, il dispositivo di somministrazione deve essere utilizzato entro 6 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Un dispositivo di somministrazione contenente 5 ml di soluzione (600 mg di trastuzumab).

Ogni confezione contiene un dispositivo di somministrazione con 5 ml di soluzione iniettabile in cartuccia (vetro di tipo I siliconato) dotata di stantuffo e tappo (entrambi in gomma butilica rivestita in fluororesina) e chiusa con ghiera (alluminio).

La cartuccia sigillata è inserita all'interno dell'alloggiamento (in plastica) del dispositivo di somministrazione, il quale contiene inoltre un alloggiamento interno (in plastica) con un ago per l'iniezione

e un ago per la cartuccia (entrambi in acciaio inossidabile) collegati tra loro da un tubicino (poliuretano e polietilene a bassa densità).

Il dispositivo di somministrazione è dotato altresì di alimentatore (plastica), sensore corporeo (plastica) e sezione da applicare sul corpo (supporto in polietilene con adesivo acrilico).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Herceptin deve essere ispezionato visivamente prima di essere somministrato per assicurarsi che non siano presenti particelle o alterazione della colorazione. La presenza di bollicine d'aria è accettabile. Il prodotto non deve essere usato se è caduto o se risulta visibilmente danneggiato. Il sistema di somministrazione non deve venire a contatto con acqua.

Il dispositivo di somministrazione è unicamente monouso.

Una volta tolto dal frigorifero, al fine di consentire al medicinale di raggiungere la temperatura ambiente, il dispositivo di somministrazione deve essere conservato per 1 ora a temperatura ambiente non superiore a 30°C. Il sistema di somministrazione non deve essere esposto direttamente alla luce del sole o riscaldato in altro modo (es. esposizione a una fonte di calore), poiché il medicinale potrebbe degradarsi.

Il dispositivo di somministrazione non deve essere usato in prossimità di forti fonti di radiazione elettromagnetica quali le apparecchiature radiografiche e a risonanza magnetica presenti nelle strutture sanitarie.

Il dispositivo di somministrazione e la batteria devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Se dopo l'iniezione l'ago continua a sporgere dal dispositivo di somministrazione, il prodotto deve essere riposto all'interno della relativa scatola, la quale dovrà essere chiusa e sigillata con nastro adesivo per evitare eventuali lesioni provocate dall'ago. Il dispositivo di somministrazione all'interno della scatola chiusa e la batteria utilizzati devono essere successivamente smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 agosto 2000
Data dell'ultimo rinnovo: 28 agosto 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Pharma Biotech Penzberg
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Germania

Genentech Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.
10 Tuas Bay Link
637394 Singapore
Singapore

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Ave. 6
637377 Singapore
Singapore

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività di farmacovigilanza dettagliate nel piano di farmacovigilanza, come concordato nell'RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

L'RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possano portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 150 mg
polvere per concentrato per soluzione per infusione

Trastuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Il flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab. Dopo ricostituzione, 1 ml di concentrato contiene 21 mg di trastuzumab

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

L-istidina cloridrato, L-istidina, polisorbato 20, diidrato di α,α-trealoso.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per esclusivo uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2ºC – 8 ºC).

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Herceptin 150 mg
polvere per infusione

Trastuzumab

Per esclusivo uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino
Trastuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 600 mg/5 ml di trastuzumab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
α,α-trealosio diidrato
L- metionina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2ºC – 8ºC).
Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino
Trastuzumab
Solo per uso sottocutaneo.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione
Trastuzumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un dispositivo di somministrazione contiene 600 mg di trastuzumab in 5 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20)
L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
α,α-trealosio diidrato
L- metionina
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 dispositivo di somministrazione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso sottocutaneo.
Unicamente monouso
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2ºC – 8 ºC).
Tenere il dispositivo di somministrazione nella relativa scatola per proteggerlo dalla luce.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/145/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL DISPOSITIVO DI SOMMINISTRAZIONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione
Trastuzumab
Solo per uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Herceptin 150 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
Trastuzumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Herceptin
3. Come è somministrato Herceptin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Herceptin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve

Herceptin contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Il trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali e ne stimola la crescita. Quando Herceptin si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico potrebbe prescriverle Herceptin per il trattamento del carcinoma mammario e gastrico se:
- è affetto da carcinoma mammario in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2.
- è affetto da un carcinoma mammario metastatico (carcinoma mammario che si è disseminato a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Herceptin potrebbe essere prescritto in combinazione con i medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il carcinoma mammario metastatico o potrebbe essere prescritto da solo laddove altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione con medicinali chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (carcinoma che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili).
- è affetto da carcinoma gastrico metastatico con alti livelli di HER2, in combinazione con gli altri medicinali antitumorali capecitabina o 5-fluorouracile e cisplatino.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Herceptin

Non usi Herceptin se:
- è allergico al trastuzumab, alle proteine murine (di topo), o ad uno degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) .
- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni

Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci
Il trattamento con Herceptin somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha già utilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a grave e possono causare la morte. La sua funzionalità cardiaca sarà pertanto controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a due - cinque anni) il trattamento con Herceptin. Se manifesterà segni di insufficienza cardiaca (ossia l'inadeguato pompaggio del sangue da parte del cuore), potrebbe essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), potrebbe ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o potrebbe dover interrompere il trattamento con Herceptin.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Herceptin se:

- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore), elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata.

- ha assunto o se sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di Herceptin.

- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Herceptin può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò potrebbe essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto Herceptin.

- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.

Se riceve il trattamento con Herceptin in associazione a qualsiasi altro medicinale usato per trattare i tumori, come paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, capecitabina, 5-fluorouracile, o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti
Herceptin non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Herceptin
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinchè Herceptin venga eliminato dal corpo. Pertanto, deve dire al medico, al farmacista o all'infermiere che le è stato somministrato Herceptin nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo medicinale nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per almeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.
- Il medico discuterà con lei relativamente ai rischi e ai benefici dell'assunzione di Herceptin in gravidanza. In rari casi, è stata osservata in donne in gravidanza trattate con Herceptin una riduzione del liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Questa condizione potrebbe essere dannosa per il bambino in utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta, che ha causato la morte del feto.

Allattamento
Non allatti durante il periodo di assunzione di Herceptin e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Herceptin in quanto Herceptin può arrivare al bambino attraverso il latte materno.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non è noto se Herceptin possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, se presentasse sintomi quali brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi scompaiono.

3. Come è somministrato Herceptin

Prima di iniziare il trattamento il medico determinerà la quantità di HER2 nel suo tumore. Soltanto i pazienti con elevati livelli di HER2 saranno trattati con Herceptin. Herceptin deve essere somministrato solo da un medico o da un infermiere. Il medico prescriverà la dose e lo schema di trattamento adatto ***a lei***. La dose di Herceptin dipende dal suo peso corporeo.

Esistono due tipologie diverse (formulazioni) di Herceptin:
- una è somminstrata mediante infusione in vena (infusione endovenosa)
- l'altra è somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

È importante verificare l'etichetta del medicinale per assicurarsi che la corretta formulazione venga somministrata come prescritto. Herceptin formulazione endovenosa non è destinato alla somministrazione sottocutanea e deve essere somministrato unicamente mediante infusione endovenosa.
Il medico potrebbe considerare il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea (e viceversa), qualora appropriato per la sua condizione.

Herceptin formulazione endovenosa è somministrato come un'infusione endovenosa ("flebo") direttamente nelle vene. La prima dose del trattamento è somministrata in un periodo di 90 minuti e sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante la somministrazione nel caso in cui presenti qualche effetto indesiderato. Se la prima dose è ben tollerata, le dosi successive potranno esserle somministrate in un periodo di 30 minuti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni"). Il numero di infusioni che riceverà dipenderà dalla sua risposta al trattamento. Il medico discuterà questo con lei.

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Herceptin (trastuzumab) e non trastuzumab emtansine.

In pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale, carcinoma mammario metastatico e carcinoma gastrico metastatico, Herceptin è somministrato ogni 3 settimane. Herceptin può anche essere somministrato una volta alla settimana per il trattamento del carcinoma mammario metastatico.

Se interrompe il trattamento con Herceptin
Non interrompa l'assunzione di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. Tutte le dosi devono essere assunte al momento giusto ogni settimana o ogni tre settimane (a seconda del suo schema di somministrazione). Questo aiuta il medicinale ad agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herceptin venga eliminato dal corpo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Herceptin può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.

Durante l'infusione di Herceptin è possibile che si verifichino reazioni come brividi, febbre ed altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10). Altri sintomi correlati all'infusione sono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, respiro sibilante, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni, battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo 2 "Avvertenze e precauzioni").

Questi effetti si verificano principalmente con la prima infusione endovenosa ("gocciolamento" nella vena) e durante le prime ore dopo l'inizio dell'infusione. Sono generalmente temporanei. Sarà tenuto in osservazione da un operatore sanitario durante l'infusione e per almeno sei ore dopo l'inizio della prima infusione e per due ore dall'inizio delle altre infusioni. Se manifestasse una reazione, l'infusione verrà rallentata o interrotta e le potrà essere somministrato un trattamento per contrastare gli effetti indesiderati. L'infusione può essere continuata dopo che i sintomi sono migliorati.

Occasionalmente, i sintomi iniziano più di sei ore dopo l'inizio dell'infusione. Se ciò le accadesse, contatti immediatamente il medico. Talvolta, i sintomi possono migliorare e quindi peggiorare più tardi.

Altri effetti indesiderati possono verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con Herceptin, non soltanto in relazione ad un'infusione. Talvolta si possono manifestare problemi cardiaci durante il trattamento e occasionalmente dopo la fine del trattamento e possono essere gravi. Essi includono l'indebolimento del muscolo cardiaco che può portare ainsufficienza cardiaca,infiammazione (edema, rossore, calore e dolore) del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questo può portare a sintomi quali:

- affanno (anche notturno)
- tosse
- ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia
- palpitazioni (battito cardiaco affrettato o irregolare).

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare immediatamente il medico se nota qualsiasi dei sintomi di cui sopra.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra quando ha terminato il trattamento con Herceptin, deve vedere il medico e informarlo circa il precedente trattamento con Herceptin.

Effetti indesiderati molto comuni di Herceptin: possono colpire più di 1 persona su 10
- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)
- debolezza
- rash cutaneo
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri

- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato
- bassa conta piastrinica
- intorpedimento o formicolio delle dita dellemani e dei piedi
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpedimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti indesiderati comuni di Herceptin:possono colpire fino a 1 persona su 10

- reazioni allergiche
- infezioni alla gola
- infezioni della vescica e della cute
- Herpes Zoster
- infiammazione del seno
- infiammazione del pancreas o del fegato
- disturbi renali
- aumento del tono o tensione muscolare (ipertonia)
- dolore alle braccia e/o alle gambe
- eruzione cutanea pruriginosa
- sonnolenza
- lividi
- emorroidi
- prurito
- secchezza della bocca e della pelle
- secchezza degli occhi
- sudorazione
- affaticamento e malessere
- stati ansiosi
- depressione
- alterazioni del pensiero
- asma
- infezione polmonare
- disturbi polmonari
- mal di schiena
- dolore al collo
- dolore osseo
- acne
- crampi alle gambe

Effetti indesiderati non comuni di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 100
- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- infezioni del sangue

Effetti indesiderati rari di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 1000:

- debolezza
- ittero
- infiammazione o cicatrici nei polmoni (fibrosi)

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso di Herceptin:la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili:

- anomalie o alterazioni della coagulazione del sangue
- reazioni anafilattiche
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento del cervello
- rigonfiamento o emorragia dietro agli occhi
- shock
- rigonfiamento della membrana del cuore
- rallentamento del battito cardiaco

- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria
- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico/insufficienza epatica
- rigonfiamento della faccia, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- fallimento dello sviluppo polmonare nell'utero
- sviluppo renale anormale nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al carcinoma mammario. Se riceve Herceptin in combinazione con chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati,informi il medico, il farmacista o l'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Herceptin

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non utilizzare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad." La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Le soluzioni da infusione devono essere utilizzate immediatamente dopo la diluizione. Non usi Herceptin se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Herceptin

- Il principio attivo è trastuzumab. Ciascun flaconcino contiene 150 mg di trastuzumab che deve essere disciolto in 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili.La soluzione risultante contiene circa 21 mg/ml di trastuzumab.

- Gli altri componenti sono L-istidina cloridrato, L-istidina, α,α-trealosio diidrato, polisorbato 20.

Descrizione dell'aspetto di Herceptin e contenuto della confezione

Herceptin è una polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa che è fornita in un flaconcino di vetro sigillato con tappo di gomma che contiene 150 mg di trastuzumab. La polvere è un pellet di colore da bianco a giallo chiaro. Ciascuna confezione contiene 1 flaconcino di polvere.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari

Conservare sempre il medicinale nella confezione originale chiusa ad una temperatura di 2°C - 8°C in frigorifero. Un flaconcino di Herceptin ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili (non fornita) rimane stabile per 48 ore a 2°C - 8°C dopo ricostituzione e non deve essere congelato.

Attenersi alle idonee tecniche di asepsi. Ogni flaconcino di Herceptin è ricostituito con 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili (non fornita). Evitare l'uso di altri solventi per ricostituzione. Si ottengono così 7,4 ml di soluzione per dose singola, contenente circa 21 mg/ml di trastuzumab. Una eccedenza di volume pari al 4 % garantisce l'aspirazione dal flaconcino della dose programmata di 150 mg.

Herceptin deve essere maneggiato con attenzione durante il procedimento di ricostituzione. L'eccessiva formazione di schiuma provocata durante la ricostituzione o l'agitazione della soluzione ricostituita di Herceptin possono determinare problemi in termini di quantità di Herceptin che può essere prelevata dal flaconcino.

Istruzioni per la Ricostistuzione:

1) Utilizzando una siringa sterile, iniettare lentamente 7,2 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino contenente Herceptin liofilizzato, dirigendo il getto verso la sostanza liofilizzata.
2) Fare roteare lentamente il flaconcino in modo da facilitare la ricostituzione. NON AGITARE!

La lieve formazione di schiuma durante la ricostituzione non è insolita. Lasciare riposare il flaconcino in posizione verticale per circa 5 minuti. Una volta ricostituito, Herceptin assume l'aspetto di una soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro, con totale assenza di particelle visibili.

Determinare il volume della soluzione necessaria:

- in base a una dose di carico di 4 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una dose successiva settimanale di 2 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo:

$$\textbf{Volume}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Peso Corporeo}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg per la dose di carico o}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg per la dose di mantenimento})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita})}$$

- in base a una dose di carico di 8 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo, o a una successiva dose di 6 mg di trastuzumab/kg di peso corporeo ogni 3 settimane:

$$\textbf{Volume}\ (\text{mL}) = \frac{\textbf{Peso Corporeo}\ (\text{kg}) \times \textbf{dose}\ (\textbf{8}\ \text{mg/kg per la dose di carico o}\ \textbf{6}\ \text{mg/kg per la dose di mantenimento})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentrazione di soluzione ricostituita})}$$

Aspirare dal flaconcino la quantità di soluzione necessaria e aggiungerla in una sacca per infusione di polivinilcloruro, di polietilene o di polipropilene contenente 250 ml di soluzione di cloruro di sodio 0,9 %. Non utilizzare soluzioni contenenti glucosio. La sacca deve essere capovolta con cautela per miscelare la soluzione al fine di evitare la formazione di schiuma. Le soluzioni per somministrazione parenterale devono essere ispezionate a vista per la presenza di eventuali particelle o alterazione della colorazione prima di essere somministrate. Una volta preparata, l'infusione deve essere somministrata immediatamente. Se diluita secondo i metodi di asepsi, può essere conservata per 24 ore (conservare a temperatura non superiore ai 30°C).

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino
Trastuzumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve
2. Che cosa deve sapere prima di che le venga somministrato Herceptin
3. Come è somministrato Herceptin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Herceptin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve

Herceptin contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali, e ne stimola la crescita. Quando Herceptin si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico potrebbe prescriverle Herceptin per il trattamento del carcinoma mammario se:
- è affetto da carcinoma mammario in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2.
- è affetto da un carcinoma mammario metastatico (carcinoma mammario che si è disseminato a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Herceptin potrebbe essere prescritto in associazione con i medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il carcinoma mammario metastatico o potrebbe essere prescritto da solo laddove altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione con farmaci chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (carcinoma che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili).

2. Che cosa deve sapere prima che le venga somministrato Herceptin

Non usi Herceptin se:
- è allergico al trastuzumab (il principio attivo di Herceptin), alle proteine murine (di topo) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni

Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci
Il trattamento con Herceptin somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha già utilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a severa e potrebbero causare la morte. Pertanto la sua funzionalità cardiaca sarà controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a

due-cinque anni) il trattamento con Herceptin. Se manifesterà segni di insufficienza cardiaca (incapacità del cuore di pompare il sangue), potrebbe essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), potrebbe ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o potrebbe dover smettere di prendere Herceptin.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Herceptin se:

- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore) o elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata.

- ha assunto o se sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di Herceptin.

- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Herceptin può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò potrebbe essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto Herceptin;

- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.

Se riceve il trattamento con Herceptin in associazione a un altro medicinale antitumorale quale paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, carboplatino o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti

Herceptin non è raccomandato in pazienti al di sotto dei 18 anni d'età

Altri medicinali e Herceptin
Informi il medico,il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herceptin venga eliminato dal corpo. Pertanto, deve dire al medico, al farmacista o all'infermiere che le è stato somministrato Herceptin nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo trattamento nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per almeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.

Il medico discuterà con lei i rischi e i benefici dell'assunzione di Herceptin in gravidanza. In rari casi, in donne in gravidanza trattate con Herceptin è stata osservata una riduzione nella quantità di liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Tale condizione potrebbe recare danno al bambino nell'utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta che ha causato la morte del feto.

Allattamento
Non allatti durante il trattamento con Herceptin e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Herceptin, in quanto Herceptin può arrivare al bambino attraverso il latte materno.

Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non è noto se Herceptin può avere effetti sulla sua capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, se durante il trattamento sviluppa sintomi quali brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi scompaiono.

3. Come è somministrato Herceptin

Prima di iniziare il trattamento, il medico stabilirà la quantità di HER2 presente nel suo tumore. Soltanto i pazienti con grandi quantità di HER2 saranno trattati con Herceptin. Herceptin deve essere somministrato esclusivamente da un medico o da un infermiere.

Esistono due tipologie diverse (formulazioni) di Herceptin:
- una è somminstrata mediante infusione in vena (infusione endovenosa)
- l'altra è somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea).

È importante verificare l'etichetta del prodotto per assicurarsi che la corretta formulazione venga somministrata come prescritto.Herceptin formulazione sottocutanea a dose fissa non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea.

Il medico potrebbe considerare il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea (e viceversa), qualora appropriato per la sua condizione.

Al fine di evitare errori terapeutici è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Herceptin (trastuzumab) e non trastuzumab emtansine.

La dose raccomandata è 600 mg. Herceptin è somministrato tramite iniezione sottocutanea (sotto la pelle) in 2-5 minuti ogni tre settimane.

Il sito di iniezione deve essere alternato tra la coscia sinistra e quella destra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente punto di iniezione. Non effettuare iniezioni in zone in cui la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita.

Se durante il trattamento con Herceptin si assumono altri farmaci ad uso sottocutaneo, l'iniezione di questi ultimi dovrebbe avvenire in un altro sito.

Herceptin non deve essere miscelato o diluito con altri prodotti.

Se interrompe il trattamento con Herceptin
Non interrompa l'uso di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. Assuma tutte le sue dosi regolarmente ogni tre settimane. Questo aiuta il medicinale ad agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinchè Herceptin venga eliminato dal suo organismo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.
Durante il trattamento con Herceptin è possibile che si verifichino brividi, febbre ed altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono colpirepiù di 1 persona su 10). Altri sintomi includono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, respiro sibilante, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni,

battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Durante la somministrazione, per sei ore dopo l'inizio della prima somministrazione e per due ore dopo l'inizio delle altre somministrazioni, verrà tenuto sotto osservazione da parte di un operatore sanitario.

Talvolta si possono manifestare problemi cardiaci durante il trattamento e occasionalmente dopo la fine del trattamento e possono essere gravi. Essi includono l'indebolimento del muscolo cardiaco che può portare ainsufficienza cardiaca, infiammazione (edema, rossore, calore e dolore) del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questo può portare a sintomi quali:

- affanno (anche notturno)
- tosse
- ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia
- palpitazioni (battito cardiaco affrettato o irregolare).

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra quando ha terminato il trattamento con Herceptin, deve vedere il medico e informarlo circa il precedente trattamento con Herceptin.

Esistono due diverse tipologie (formulazioni) di Herceptin:

- una da somministrare mediante infusione in una vena nell'arco di 30- 90 minuti
- l'altra da somministrare mediante iniezione sottocutanea nell'arco di 2-5 minuti.

In uno studio clinico finalizzato al confronto tra queste due formulazioni, infezioni ed eventi cardiaci che hanno comportato il ricovero ospedaliero sono risultati più frequenti con la formulazione sottocutanea. Inoltre, si è verificato un numero maggiore di reazioni locali nel punto di iniezione e di innalzamenti della pressione arteriosa. Altri effetti indesiderati si sono rivelati simili.

Effetti indesiderati molto comuni di Herceptin: possono colpire più di 1 persona su 10:

- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)
- debolezza
- eruzioni cutanee
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri
- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato

- bassa conta piastrinica
- intorpedimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpedimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti indesiderati comuni di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 10

- reazioni allergiche
- infezioni alla gola
- infezioni della vescica e della cute
- Herpes Zoster
- infiammazione del seno
- infiammazione del pancreas o del fegato
- disturbi renali
- aumento del tono o tensione muscolare (ipertonia)
- dolore alle braccia e/o alle gambe
- eruzione cutanea pruriginosa
- sonnolenza
- lividi
- emorroidi
- prurito
- secchezza della bocca e della pelle
- secchezza degli occhi
- sudorazione
- affaticamento e malessere
- stati ansiosi
- depressione
- alterazioni del pensiero
- asma
- infezione polmonare
- disturbi polmonari
- mal di schiena
- dolore al collo
- dolore osseo
- acne
- crampi alle gambe

Effetti indesiderati non comuni di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 100:

- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- infezioni del sangue

Effetti indesiderati rari di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 1000:

- debolezza
- ittero
- infiammazione o fibrosi polmonare.

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso di Herceptin: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili

- coagulazione del sangue anomala o insufficiente
- reazioni anafilattiche
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento del cervello
- rigonfiamento o emorragia dietro agli occhi
- shock
- rigonfiamento del rivestimento del cuore
- rallentamento del battito cardiaco
- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria

- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico/insufficienza epatica
- rigonfiamento del viso, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- fallimento nello sviluppo polmonare nell'utero
- sviluppo renale anormale nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al carcinoma mammario. Se riceve Herceptin in combinazione con chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se lei manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderato, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Herceptin

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Conservare il flaconcino nell'astuccio esterno per proteggerlo dalla luce.

Non congelare.

Una volta aperto il flaconcino, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente.

Non usi questo medicinale se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Herceptin

- Il principio attivo è trastuzumab. Un flaconcino da 5 ml contiene 600 mg di trastuzumab.

- Gli altri componenti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, α,α-trealosio diidrato, L-metionina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Herceptin e contenuto della confezione

Herceptin è una soluzione iniettabile che è fornita in un flaconcino di vetro con tappo di gomma butilica contenente 5 ml (600 mg) di trastuzumab. La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a giallastra.

Ogni confezione contiene un flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Herceptin 600 mg soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione
Trastuzumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve
2. Che cosa deve sapere prima che le venga somministrato Herceptin
3. Come è somministrato Herceptin
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Herceptin
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per iniettare Herceptin tramite il dispositivo di somministrazione

1. Che cos'è Herceptin e a cosa serve

Herceptin contiene il principio attivo trastuzumab, che è un anticorpo monoclonale. Gli anticorpi monoclonali si legano a specifiche proteine o antigeni. Trastuzumab è progettato per legarsi selettivamente ad un antigene chiamato recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2). HER2 è presente in grandi quantità sulla superficie di alcune cellule tumorali, e ne stimola la crescita. Quando Herceptin si lega a HER2, blocca la crescita di queste cellule e ne causa la morte.

Il medico potrebbe prescriverle Herceptin per il trattamento del carcinoma mammario se:
- è affetto da carcinoma mammario in fase iniziale con elevati livelli di una proteina chiamata HER2;
- è affetto da un carcinoma mammario metastatico (carcinoma mammario che si è disseminato a distanza dal tumore primario) con alti livelli di HER2. Herceptin potrebbe essere prescritto in associazione con i medicinali chemioterapici paclitaxel o docetaxel come primo trattamento per il carcinoma mammario metastatico o potrebbe essere prescritto da solo laddove altri trattamenti si sono dimostrati inefficaci. È inoltre utilizzato in associazione con farmaci chiamati inibitori dell'aromatasi per il trattamento di pazienti con elevati livelli di HER2 e carcinoma mammario metastatico con recettori ormonali positivi (carcinoma che è sensibile alla presenza degli ormoni sessuali femminili).

2. Che cosa deve sapere prima che le venga somministrato Herceptin

Non usi Herceptin se
- è allergico al trastuzumab (il principio attivo di Herceptin), alle proteine murine (di topo) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- ha gravi problemi respiratori a riposo dovuti al tumore o se necessita di trattamento con ossigeno.

Avvertenze e precauzioni
Il medico la seguirà attentamente durante la terapia.

Controlli cardiaci
Il trattamento con Herceptin somministrato da solo oppure con un taxano può avere effetti sul cuore, specialmente se ha giàutilizzato un'antraciclina (taxani e antracicline sono altri due tipi di medicinali usati per trattare i tumori). Gli effetti possono essere di entità da moderata a grave e potrebbero causare la morte. Pertanto la sua funzionalità cardiaca sarà controllata prima, durante (ogni tre mesi) e dopo (fino a due-cinque anni) il trattamento con Herceptin. Se manifesterà segni di insufficienza cardiaca (incapacità del cuore di pompare il sangue), potrebbe essere sottoposto a controlli più frequenti della funzionalità cardiaca (ogni sei-otto settimane), ricevere un trattamento per l'insufficienza cardiaca o dover smettere di prendere Herceptin.

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima che le venga somministrato Herceptin se:
- ha avuto insufficienza cardiaca, malattia coronarica, malattia delle valvole cardiache (soffi al cuore) o elevata pressione sanguigna, se ha assunto o se sta attualmente assumendo qualsiasi medicinale per trattare la pressione sanguigna elevata.
- ha assunto o se sta attualmente assumendo un medicinale chiamato doxorubicina o epirubicina (medicinali usati per trattare i tumori). Questi medicinali (o qualsiasi altra antraciclina) possono danneggiare il muscolo cardiaco e aumentare il rischio di problemi cardiaci con l'assunzione di Herceptin.
- soffre di mancanza di respiro, in particolar modo se sta attualmente assumendo un taxano. Herceptin può causare difficoltà a respirare, specialmente la prima volta che viene somministrato. Ciò potrebbe essere maggiormente grave se già soffre di mancanza di respiro. Molto raramente, pazienti con grave difficoltà nel respirare prima del trattamento sono deceduti quando hanno ricevuto Herceptin;
- ha ricevuto altri trattamenti contro il tumore.
- è allergico all'adesivo (di tipo acrilico 562).

Se riceve il trattamento con Herceptin in associazione a un altro medicinale antitumorale quale paclitaxel, docetaxel, un inibitore delle aromatasi, carboplatino o cisplatino, deve leggere anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Bambini e adolescenti
Herceptin non è raccomandato in pazienti al di sotto dei 18 anni d'età

Altri medicinali e Herceptin
Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinché Herceptin venga eliminato dal corpo. Pertanto, deve dire al medico, al farmacista o all'infermiere che ha assunto Herceptin nel caso in cui inizi ad assumere qualche nuovo trattamento nei 7 mesi successivi all'interruzione della terapia.

Gravidanza
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico,il farmacista o l'infermiere prima di prendere questo medicinale.
- Deve utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Herceptin e per almeno 7 mesi dopo la fine del trattamento.

Il medico discuterà con lei i rischi e i benefici dell'assunzione di Herceptin in gravidanza. In rari casi, in donne in gravidanza trattate con Herceptin è stata osservata una riduzione nella quantità di liquido (amniotico) che circonda il bambino in sviluppo nell'utero. Tale condizione potrebbe recare danno al bambino nell'utero ed è stata associata a una maturazione polmonare incompleta che ha causato la morte del feto.

Allattamento
Non allatti durante il trattamento con Herceptin e nei 7 mesi successivi alla somministrazione dell'ultima dose di Herceptin, in quanto Herceptin può trasferirsi al bambino attraverso il latte materno.

Chieda consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non è noto se Herceptin può avere effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Comunque, se durante il trattamento sviluppa sintomi quali brividi o febbre, non deve guidare veicoli o utilizzare macchinari fino a quando questi sintomi scompaiono.

3. Come è somministrato Herceptin

Prima di iniziare il trattamento, il medico stabilirà la quantità di HER2 presente nel suo tumore. Soltanto i pazienti con grandi quantità di HER2 saranno trattati con Herceptin. Herceptin tramite dispositivo di somministrazione deve essere somministrato esclusivamente da un medico o da un infermiere.

Esistono due tipologie diverse (formulazioni) di Herceptin:
- una è somministrata mediante infusione in vena (infusione endovenosa)
- l'altra è somministrata mediante iniezione sotto la cute (iniezione sottocutanea) con una siringa manuale o con il dispositivo di somministrazione.

Herceptin soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione non è destinato alla somministrazione endovenosa e deve essere somministrato unicamente mediante iniezione sottocutanea. Il medico potrebbe consderare il passaggio dal trattamento con Herceptin formulazione endovenosa al trattamento con Herceptin formulazione sottocutanea (e viceversa), qualora appropriato per la sua condizione.

La dose raccomandata per Herceptin soluzione iniettabile tramite dispositivo di somministrazione è 600 mg. Herceptin è somministrato tramite iniezione sottocutanea (sotto la pelle) ogni tre settimane. La durata della somministrazione è pari a circa 5 minuti.

Il sito di iniezione deve essere alternato tra la coscia sinistra e quella destra. Le nuove iniezioni devono essere somministrate ad almeno 2,5 cm di distanza dal precedente punto di iniezione. Non effettuare iniezioni in zone in cui la cute è arrossata, livida, sensibile o indurita.
Per essere considerati adeguati i siti di iniezione non devono presentare:
- rughe
- dolorabilità
- lesioni
- lividi
- cicatrici
- smagliature
- arrossamento della pelle
- chiazze in rilievo o dure sulla pelle.

Prima dell'iniezione potrebbe essere necessario rasare l'area del sito di iniezione per agevolare l'applicazione e la rimozione del disco adesivo e per accertarsi che il dispositivo di somministrazione aderisca saldamente alla coscia.

Alla fine del presente foglio illustrativo vengono fornite istruzioni dettagliate (vedere "Istruzioni per iniettare Herceptin tramite il dispositivo di somministrazione").

Se la dose non viene iniettata a causa di utilizzo errato o malfunzionamento del dispositivo di somministrazione, si raccomanda la somministrazione mediante un altro dispositivo. In caso di ripetuti utilizzi errati o malfunzionamenti del dispositivo di somministrazione, per le dosi restanti è necessario somministrare Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino.

Se la dose viene iniettata solo parzialmente a causa di utilizzo errato o malfunzionamento del dispositivo di somministrazione, la successiva dose piena deve essere somministrata in occasione della visita seguente a distanza di 3 settimane. In caso di ripetuti utilizzi errati o malfunzionamenti del dispositivo di somministrazione, per le dosi restanti è necessario somministrare Herceptin 600 mg soluzione iniettabile in flaconcino.

Se durante il trattamento con Herceptin si assumono altri farmaci ad uso sottocutaneo, l'iniezione di questi ultimi dovrebbe avvenire in un altro sito.

Se interrompe il trattamento con Herceptin
Non interrompa l'uso di questo medicinale senza averne prima parlato con il medico. Assuma tutte le sue dosi regolarmente ogni tre settimane. Questo aiuta il medicinale ad agire al meglio.

Possono essere necessari fino a 7 mesi affinchè Herceptin venga eliminato dal organismo. Pertanto il medico può decidere di continuare a tenere sotto controllo la funzionalità cardiaca anche dopo aver terminato il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Alcuni di questi effetti indesiderati possono essere gravi e possono richiedere il ricovero in ospedale.

Durante il trattamento con Herceptin è possibile che si verifichino brividi, febbre ed altri sintomi simil-influenzali. Questi effetti sono molto comuni (possono colpire più di 1 persona su 10). Altri sintomi includono: nausea, vomito, dolore, aumentata tensione muscolare e tremori, mal di testa, capogiri, difficoltà respiratorie, respiro sibilante, pressione sanguigna alta o bassa, disturbi del ritmo cardiaco (palpitazioni, battito cardiaco affrettato o irregolare), gonfiore del viso o delle labbra, eruzioni cutanee e sensazione di stanchezza. Alcuni di questi sintomi possono essere gravi e alcuni pazienti sono deceduti (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Durante la somministrazione, per sei ore dopo l'inizio della prima somministrazione e per due ore dopo l'inizio delle altre somministrazioni, verrà tenuto sotto osservazione da parte di un operatore sanitario.

Talvolta si possono manifestare problemi cardiaci durante il trattamento e occasionalmente dopo la fine del trattamento e possono essere gravi. Essi includono indebolimento del muscolo cardiaco che può portare ainsufficienza cardiaca, infiammazione (edema, rossore, calore e dolore) del rivestimento del cuore e disturbi del ritmo cardiaco. Questo può portare a sintomi quali:
- affanno (anche notturno)
- tosse
- ritenzione di liquidi (gonfiore) a livello delle gambe o delle braccia
- palpitazioni (battito cardiaco affrettato o irregolare).

Il medico monitorerà il cuore regolarmente durante e dopo il trattamento, ma deve informare immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra.

Se manifesta uno qualsiasi dei sintomi di cui sopra quando ha terminato il trattamento con Herceptin, deve vedere il medico e informarlo circa il precedente trattamento con Herceptin.

Esistono due diverse tipologie (formulazioni) di Herceptin:
- una da somministrare mediante infusione in una vena nell'arco di 30- 90 minuti
- l'altra da somministrare mediante iniezione sottocutanea nell'arco di 5 minuti.

In uno studio clinico finalizzato al confronto tra queste due formulazioni, infezioni ed eventi cardiaci che hanno comportato il ricovero ospedaliero sono risultati più frequenti con la formulazione sottocutanea. Inoltre, si è verificato un numero maggiore di reazioni locali nel punto di iniezione e di innalzamenti della pressione arteriosa. Altri effetti indesiderati si sono rivelati simili.

Effetti indesiderati molto comuni di Herceptin: possono colpire più di 1 persona su 10:
- infezioni
- diarrea
- stitichezza
- bruciori al petto (dispepsia)
- debolezza
- eruzioni cutanee
- dolore toracico
- dolore addominale
- dolore articolare
- basse conte di globuli rossi e globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) talvolta associate a febbre
- dolore muscolare
- congiuntivite
- eccessiva lacrimazione
- perdita di sangue dal naso
- naso che cola
- perdita di capelli
- tremore
- vampate di calore
- capogiri
- problemi alle unghie
- perdita di peso
- perdita di appetito
- incapacità di dormire (insonnia)
- gusto alterato
- bassa conta piastrinica
- intorpedimento o formicolio delle dita delle mani e dei piedi
- arrossamento, gonfiore o vesciche nella bocca e/o nella gola
- dolore, gonfiore, arrossamento o intorpedimento delle mani e/o dei piedi
- affanno
- mal di testa
- tosse
- vomito
- nausea

Effetti indesiderati comuni di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 10:

- reazioni allergiche
- infezioni alla gola
- infezioni della vescica e della cute
- Herpes Zoster
- infiammazione del seno
- infiammazione del pancreas o del fegato
- disturbi renali
- aumento del tono o tensione muscolare (ipertonia)
- dolore alle braccia e/o alle gambe
- eruzione cutanea pruriginosa
- sonnolenza
- lividi
- emorroidi
- prurito
- secchezza della bocca e della pelle
- secchezza degli occhi
- sudorazione
- affaticamento e malessere
- stati ansiosi
- depressione
- alterazioni del pensiero
- asma
- infezione polmonare
- disturbi polmonari
- mal di schiena
- dolore al collo
- dolore osseo
- acne
- crampi alle gambe

Effetti indesiderati non comuni di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 100:

- sordità
- eruzione cutanea con ponfi
- infezioni del sangue

Effetti indesiderati rari di Herceptin: possono colpire fino a 1 persona su 1000:

- debolezza
- ittero
- infiammazione o fibrosi polmonare.

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati con l'uso di Herceptin: la frequenza non può essere stimata dai dati disponibili

- coagulazione del sangue anomala o insufficiente
- reazioni anafilattiche
- alti livelli di potassio
- rigonfiamento del cervello
- rigonfiamento o emorragia dietro agli occhi
- shock
- rigonfiamento del rivestimento del cuore
- rallentamento del battito cardiaco
- ritmo cardiaco anormale
- distress respiratorio
- insufficienza respiratoria
- accumulo acuto di liquidi nei polmoni
- restringimento acuto delle vie aeree
- anormale abbassamento dei livelli di ossigeno nel sangue
- difficoltà a respirare quando distesi
- danno epatico/insufficienza epatica
- rigonfiamento del viso, delle labbra e della gola
- insufficienza renale
- anormale abbassamento dei livelli di liquido intorno al bambino nell'utero
- fallimento nello sviluppo polmonare nell'utero
- sviluppo renale anormale nell'utero

Alcuni degli effetti indesiderati che si manifestano possono essere dovuti al carcinoma mammario. Se riceve Herceptin in combinazione con chemioterapia, alcuni di questi effetti indesiderati possono essere dovuti anche alla chemioterapia.

Se lei manifesta uno qualsiasi degli effetti indesiderati, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Herceptin

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del dispositivo di somministrazione dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Conservare il dispositivo di somministrazione nella rispettiva scatola per proteggerlo dalla luce.

Una volta tolto dal frigorifero, il dispositivo di somministrazione deve essere utilizzato entro 6 ore e conservato a una temperatura non superiore ai 30°C.

Non usi questo medicinale se nota qualche particella o variazione del colore prima della somministrazione. La presenza di bollicine d'aria è accettabile. Il dispositivo di somministrazione non deve essere usato se è caduto o se risulta visibilmente danneggiato.

Il dispositivo di somministrazione e la batteria devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Se dopo l'iniezione l'ago continua a sporgere dal dispositivo di somministrazione, il prodotto deve essere riposto all'interno della relativa scatola, la quale dovrà essere chiusa e sigillata con nastro adesivo per evitare eventuali lesioni provocate dall'ago. Il dispositivo di somministrazione all'interno della scatola chiusa e la batteria utilizzati devono essere successivamente smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Herceptin

- Il principio attivo è trastuzumab. Un dispositivo di somministrazione contiene 600 mg di trastuzumab in 5 ml.

- Gli altri componenti sono ialuronidasi umana ricombinante (rHuPH20), L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, α,α-trealosio diidrato, L-metionina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Herceptin e contenuto della confezione
Herceptin è una soluzione iniettabile che è fornita in un dispositivo di somministrazione. Il dispositivo di somministrazione contiene 600 mg di trastuzumab in 5 ml. La soluzione è da limpida a opalescente, da incolore a giallastra.

Ogni scatola contiene un dispositivo di somministrazione. Il dispositivo di somministrazione è unicamente monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Regno Unito

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta
(See United Kingdom)

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος
Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 67 039831

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom
Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti di informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu/

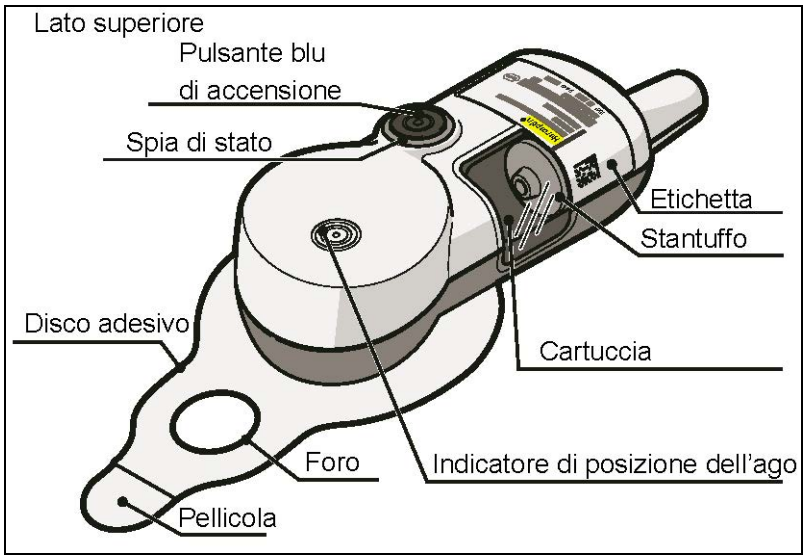
Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito dell'Agenzia europea dei medicinali.

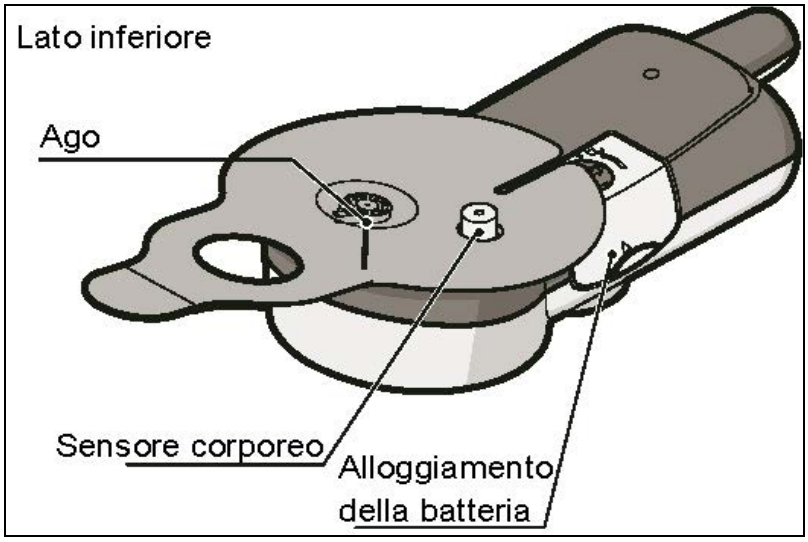
7. Istruzioni per iniettare Herceptin tramite il dispositivo di somministrazione

Il presente paragrafo contiene informazioni sul modo in cui iniettare Herceptin.

Prima di usare il dispositivo di somministrazione per la prima volta, leggere l'intera sezione "Istruzioni per iniettare Herceptin tramite il dispositivo di somministrazione". Una volta lette e comprese le informazioni contenute in tale sezione, completare tutti i passaggi relativi alla manipolazione attenendosi alle istruzioni.

7.1 Descrizione del dispositivo di somministrazione





Importante: evitare che il dispositivo di somministrazione venga a contatto con l'acqua. Non utilizzare se visibilmente danneggiato. Non tentare mai di aprire il dispositivo di somministrazione.

7.2 Altro materiale necessario

Prima di usare il dispositivo di somministrazione, sarà necessario procurarsi un tampone imbevuto d'alcol per disinfettare la pelle in corrispondenza dell'area di iniezione.

7.3 Utilizzo del dispositivo di somministrazione

7.3.1 Preparazione dell'iniezione

- Togliere il dispositivo di somministrazione dal frigorifero almeno 1 ora prima del momento previsto per l'iniezione per consentire al dispositivo di somministrazione di raggiungere la temperatura ambiente (18°C- 30°C). Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Il mancato raggiungimento della temperatura ambiente potrebbe causare fastidio al momento dell'iniezione.

Importante: non conservare il dispositivo di somministrazione fuori dal frigorifero per più di 6 ore. Non esporre alla luce diretta del sole e non riscaldare in altro modo (es. esposizione a una fonte di calore), poiché il medicinale potrebbe degradarsi.

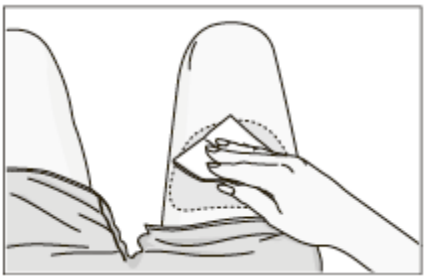
- Lavarsi bene le mani con sapone e acqua tiepida o con un igienizzante per le mani.
- Accertarsi che il paziente sia seduto comodamente, poiché il completamento dell'iniezione richiede circa 5 minuti.
- Aprire la scatola ed estrarre il dispositivo di somministrazione.
- Tenere a portata di mano il dispositivo di somministrazione, il tampone imbevuto d'alcol e il presente foglio illustrativo.

7.3.2 Iniezione di Herceptin

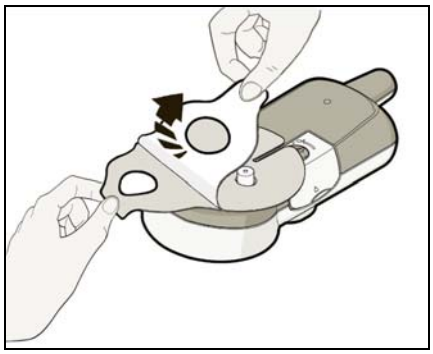
Nota: in caso di circostanze inattese o problemi, fare riferimento al paragrafo 7.4.

Posizionamento del dispositivo di somministrazione sulla coscia

- Disinfettare l'area di iniezione sulla parte frontale della coscia utilizzando il tampone imbevuto d'alcol come illustrato nella figura sottostante. Lasciare asciugare l'alcol sulla pelle prima di applicare il dispositivo di somministrazione. Non toccare l'area di iniezione dopo averla disinfettata.

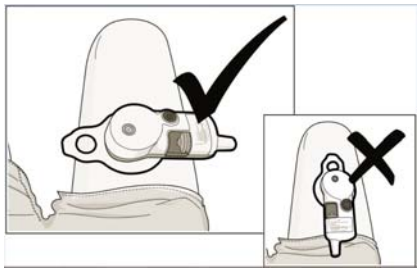


- Rimuovere la pellicola protettiva dal disco adesivo.

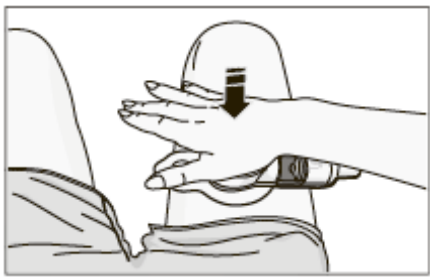


- Applicare il dispositivo di somministrazione sulla coscia in corrispondenza della sede predisposta come illustrato nella figura.

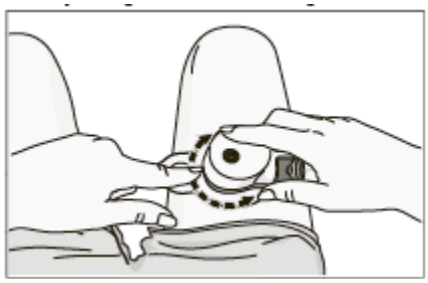
- Importante: applicare il dispositivo di somministrazione orizzontalmente rispetto alla coscia, come illustrato nella figura. NON applicare il dispositivo di somministrazione verticalmente lungo la coscia.



- Premere affinché il dispositivo di somministrazione aderisca saldamente alla pelle.



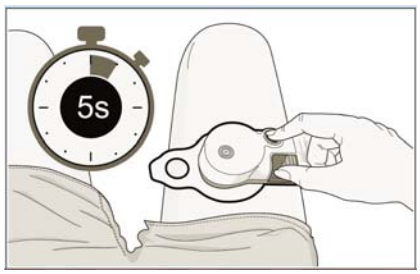
- Premere con un dito lungo i bordi del disco adesivo per garantirne un'adeguata aderenza.



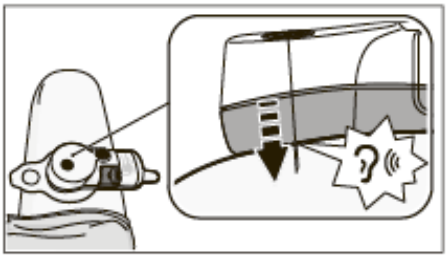
Importante: se il disco adesivo non aderisce correttamente alla pelle, non è possibile iniziare l'iniezione.

Iniezione di Herceptin

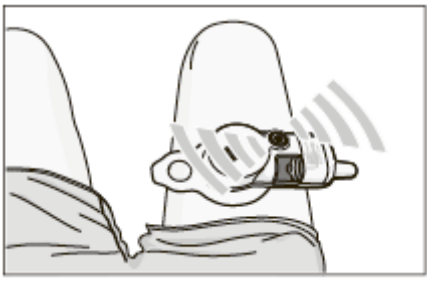
- Tenere premuto il pulsante blu di accensione per almeno 5 secondi. La spia da verde diventerà arancione e comincerà a lampeggiare lentamente indicando che l'iniezione ha avuto inizio.



- Al momento dell'inserimento dell'ago si sentirà un clic, dopo il quale si udirà il rumore del motore in funzionamento.

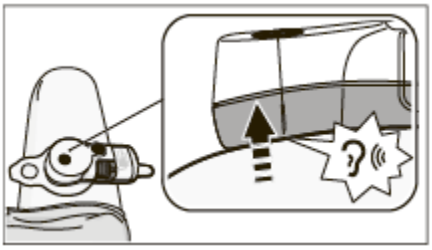


- La spia di stato resterà di colore arancione e continuerà a lampeggiare lentamente per l'intera durata dell'iniezione di Herceptin (circa 5 minuti). È possibile monitorare la progressione dell'iniezione osservando il lento movimento dello stantuffo all'interno della cartuccia.

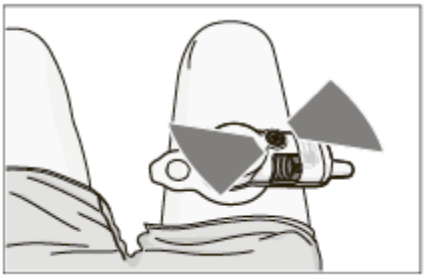


Importante: una volta iniziata l'iniezione, il paziente deve evitare movimenti bruschi e assicurarsi che il dispositivo di somministrazione non si stacchi dalla pelle. Osservare la spia di stato durante il processo di iniezione. Se la spia di stato non lampeggia in arancione, ma alternativamente in verde e arancione, consultare subito il paragrafo 7.4.

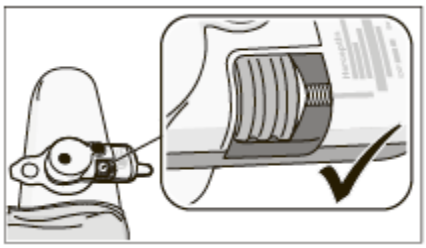
- Il rumore del motore cesserà una volta completata l'iniezione di Herceptin. L'ago si ritrarrà automaticamente con un clic chiaramente percepibile.



- Attendere fino a quando la spia di stato che circonda il pulsante di accensione diventa verde e smette di lampeggiare.

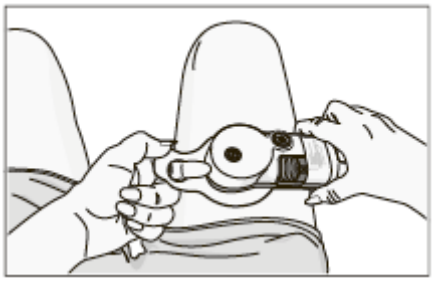


- Verificare che lo stantuffo all'interno della cartuccia si sia spostato completamente in avanti. In caso contrario consultare il paragrafo 7.4 "Possibili problemi".

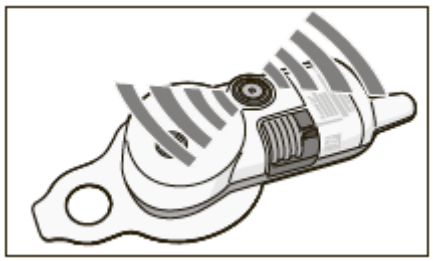


Rimozione del dispositivo di somministrazione dal corpo

- Quando la spia di stato emette una luce fissa di colore verde, rimuovere il dispositivo di somministrazione inserendo un dito nell'apposito foro e tirando delicatamente verso l'alto.



- Una volta rimosso il dispositivo di somministrazione dal corpo, la spia verde comincerà a lampeggiare, indicando che l'iniezione è avvenuta correttamente. La spia di stato resterà verde e continuerà a lampeggiare fino allo scaricamento o alla rimozione della batteria. Ciò è normale.

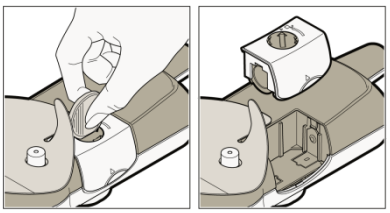


Importante: verificare che l'ago sia completamente ritratto. In caso contrario consultare il paragrafo 7.4.

7.3.3 Rimozione dell'alloggiamento della batteria da un dispositivo di somministrazione utilizzato (se necessario per lo smaltimento del dispositivo di somministrazione)

Se non è necessario rimuovere la batteria, saltare questo passaggio e consultare il paragrafo 7.3.4.

- Sbloccare l'alloggiamento della batteria inserendo una moneta nell'apposita fessura. Ruotare nella direzione indicata dalla freccia fino alla posizione di sblocco.
- Rimuovere l'alloggiamento della batteria esercitando pressione sulla parte laterale, facendolo scorrere verso l'alto.



- Smaltire l'alloggiamento della batteria (batteria compresa) in conformità alla normativa locale.

Importante: non rimuovere la batteria dall'alloggiamento.

7.3.4 Smaltimento del dispositivo di somministrazione

Poiché il dispositivo di somministrazione contiene alcuni componenti elettromeccanici e l'ago utilizzato, non deve essere gettato nei rifiuti domestici. Smaltire il dispositivo di somministrazione e la batteria utilizzati in conformità alla normativa locale.

7.4 Possibili problemi

Se uno qualsiasi dei problemi elencati di seguito determina la somministrazione parziale della dose o la mancata somministrazione della stessa, consultare il paragrafo 3 per ulteriori indicazioni.

- **Al momento di iniziare l'iniezione: dopo aver applicato il dispositivo di somministrazione sulla pelle, la spia di stato non emette una luce verde fissa, ma lampeggia alternativamente in verde e arancione (nessun contatto con il corpo).**
  Premere nuovamente il dispositivo di somministrazione affinché aderisca saldamente all'area di iniezione. Non usare il dispositivo di somministrazione se la spia di stato continua a lampeggiare alternativamente in verde e arancione. Rimuovere il dispositivo di somministrazione dal corpo come precedentemente illustrato al paragrafo 7.3.2. Non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

- **Durante l'iniezione: la spia di stato lampeggia alternativamente in verde e arancione.**
  Se il dispositivo di somministrazione non aderisce saldamente alla pelle, il rumore del motore cesserà, l'iniezione si interromperà e la spia di stato lampeggerà alternativamente in verde e arancione. Premere nuovamente entro 10 secondi per far aderire il dispositivo di somministrazione alla pelle e continuare a esercitare pressione fino a quando la spia di stato ricomincia a lampeggiare lentamente in arancione.

  Se il dispositivo di somministrazione non viene fatto aderire alla pelle entro 10 secondi, l'ago si ritrarrà e non sarà possibile riavviare il dispositivo di somministrazione. Se la spia di stato lampeggia rapidamente in arancione significa che si è verificato un errore. Rimuovere il dispositivo di somministrazione dal corpo come illustrato al paragrafo 7.3.2, non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

- **Durante o dopo l'iniezione: la spia di stato lampeggia rapidamente in arancione e il dispositivo di somministrazione si ferma (interruzione del rumore del motore).**
  Se si verifica un errore, non è possibile riavviare il dispositivo di somministrazione. Rimuovere il dispositivo di somministrazione dal corpo come illustrato al paragrafo 7.3.2. Non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

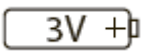
- **Dopo l'iniezione: l'iniezione si è interrotta, ma è ancora possibile osservare la presenza di medicinale all'interno della cartuccia, oppure lo stantuffo della cartuccia non si è spostato completamente in avanti.**
  Se si verifica un errore, non è possibile riavviare il dispositivo di somministrazione. Rimuovere il dispositivo di somministrazione dal corpo come illustrato al paragrafo 7.3.2. Non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

- **Durante o dopo l'iniezione: la pelle è bagnata. È possibile osservare che Herceptin non è stato iniettato completamente.**
  Rimuovere il dispositivo di somministrazione dal corpo come illustrato al precedente paragrafo 7.3.2. Non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

- **Dopo aver completato l'iniezione: è possibile osservare che l'ago continua a sporgere dal dispositivo di somministrazione.**
  Tenere il dispositivo di somministrazione nella rispettiva scatola, la quale deve essere chiusa e sigillata con nastro adesivo per evitare eventuali lesioni provocate dall'ago. Non smaltire e contattare il rappresentante locale indicato al paragrafo 6 per ricevere ulteriori istruzioni.

7.5 Spiegazione dei simboli

7.5.1 Simboli riportati sul dispositivo di somministrazione

Simbolo	Significato
SID 1.0	Tipo di modello del dispositivo di somministrazione
	Seguire le istruzioni del foglio illustrativo fornite al paragrafo 7
CE	Conformità alla direttiva compatibilità elettromagnetica 2004/108/CE
	Tipo di batteria
IP40	Categoria di protezione: protetto contro la penetrazione di corpi solidi di dimensioni superiori a 1 mm, ma non impermeabile.
	Parte applicata di tipo BF (isolata elettricamente).
	Pulsante di accensione

7.6 Caratteristiche tecniche

Guida e dichiarazione del produttore - emissioni elettromagnetiche		
Il dispositivo di somministrazione è destinato all'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito. Spetta al cliente o all'utilizzatore del dispositivo di somministrazione accertarsi che venga impiegato in ambienti con le caratteristiche indicate.		
Prova di emissione	**Conformità**	**Ambiente elettromagnetico - guida**
Radiofrequenza Emissioni RF CISPR 11	Gruppo 1	Il dispositivo di somministrazione utilizza energia RF solo per il proprio funzionamento interno. Le emissioni RF sono pertanto molto basse ed è improbabile che causino interferenze negli apparecchi elettronici circostanti.
Emissioni RF CISPR 11	Classe B	Il dispositivo di somministrazione è idoneo all'uso in tutti gli edifici, compresi quelli adibiti a uso domestico.

Guida e dichiarazione del produttore - immunità elettromagnetica			
Il dispositivo di somministrazione è destinato all'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito. Spetta al cliente o all'utilizzatore del dispositivo di somministrazione accertarsi che venga impiegato in ambienti con le caratteristiche indicate.			
Prova di immunità	**Livello di prova IEC 60601***	**Livello di conformità**	**Ambiente elettromagnetico - guida**
Scariche elettrostatiche (ESD) IEC 61000-4-2	±6 kV a contatto ±8 kV in aria	±8 kV a contatto ±15 kV in aria	I pavimenti devono essere in legno, cemento o piastrelle di ceramica. Se i pavimenti sono rivestiti di materiale sintetico, l'umidità relativa deve essere almeno del 30%.
Nota: U_T corrisponde alla tensione di rete della corrente alternata prima dell'applicazione del livello di prova.			
Campo magnetico a frequenza di rete (50/60 Hz) IEC 61000-4-8	3 A/m	400 A/m	I campi magnetici a frequenza di rete devono presentare i livelli caratteristici di una tipica ubicazione in un tipico ambiente commerciale o ospedaliero.

Guida e dichiarazione del produttore - immunità elettromagnetica

Il dispositivo di somministrazione è destinato all'uso nell'ambiente elettromagnetico specificato di seguito. Spetta al cliente o all'utilizzatore del dispositivo di somministrazione accertarsi che venga impiegato in ambienti con le caratteristiche indicate.

Ambiente elettromagnetico – guida

Non utilizzare gli apparecchi di comunicazione RF portatili e mobili in prossimità dei componenti del dispositivo di somministrazione, cavi inclusi, a una distanza inferiore alla distanza di separazione raccomandata, calcolata mediante l'equazione applicabile alla frequenza del trasmettitore.

Prova di immunità	**Livello di prova IEC 60601**	**Livello di conformità**	**Distanza di separazione raccomandata** [c]
RF condotta IEC 61000-4-6	3 Vrms Da 150 kHz a 80 MHz	Non applicabile	$d = 1{,}2\sqrt{P}$ Da 150 kHz a 80 MHz
RF radiata IEC 61000-4-3	3 V/m Da 80 MHz a 800 MHz	E1 = 3 V/m Da 80 MHz a 800 MHz	$d = 1{,}2\sqrt{P}$ Da 80 MHz a 800 MHz
RF radiata IEC 61000-4-3	3 V/m Da 800 MHz a 2,5 GHz	E2 = 3 V/m Da 800 MHz a 2,7 GHz	$d = 2{,}3\sqrt{P}$ Da 800 MHz a 2,7GHz

Ove *P* corrisponde alla potenza nominale massima in uscita del trasmettitore in Watt (W) secondo il produttore del trasmettitore e *d* corrisponde alla distanza di separazione raccomandata espressa in metri (m).

L'intensità di campo dei trasmettitori RF fissi, in base a quando stabilito da un'indagine elettromagnetica in loco, [a] deve essere inferiore al livello di conformità in ciascun intervallo di frequenza. [b]

Può verificarsi interferenza in prossimità di apparecchi contrassegnati dal seguente simbolo:

Nota 1: A 80 MHz e 800 MHz, si applica l'intervallo di frequenza più elevato.

Nota 2: Queste linee guida potrebbero non essere applicabili in tutte le situazioni. La propagazione elettromagnetica è influenzata dall'assorbimento e dalla riflessione delle onde esercitati da strutture, oggetti e persone.

a Non è possibile prevedere con esattezza in modo teorico l'intensità di campo di trasmettitori fissi quali stazioni di base per radiotelefoni (cellulari/cordless) e radio mobili terrestri, servizi radioamatoriali, emittenti radio su onde AM e FM ed emittenti televisive. Per valutare l'ambiente elettromagnetico generato da trasmettitori fissi RF, è opportuno prendere in considerazione un'indagine elettromagnetica in loco. Se l'intensità di campo rilevata nel luogo di utilizzo del dispositivo di somministrazione è superiore al livello di conformità RF applicabile sopra indicato, è necessario monitorare il dispositivo di somministrazione per verificarne il corretto funzionamento. In caso di prestazioni anomale potrebbe essere necessario adottare ulteriori misure, ad esempio cambiare l'orientamento o il posizionamento del dispositivo di somministrazione contenente il medicinale.

b Per intervalli di frequenza superiori a quello compreso tra 150 kHz e 80 MHz, l'intensità di campo deve essere inferiore a 3 V/m.

c Non si ritiene che eventuali distanze inferiori al di fuori delle bande ISM abbiano una migliore applicabilità della presente tabella.

Distanze di separazione raccomandate tra apparecchi di comunicazione RF portatili e mobili e il dispositivo di somministrazione

Il dispositivo di somministrazione è destinato all'uso in un ambiente elettromagnetico con controllo dei disturbi di irradiazione RF. Il cliente o l'utilizzatore del dispositivo di somministrazione può contribuire a prevenire le interferenze elettromagnetiche mantenendo una distanza minima tra gli apparecchi di comunicazione RF portatili e mobili (trasmettitori) e il dispositivo di somministrazione come raccomandato di seguito, in base alla potenza massima in uscita dell'apparecchio di comunicazione.

Potenza nominale massima in uscita del trasmettitore W	**Distanza di separazione in base alla frequenza del trasmettitore**		
	Da 150 kHz a 80 MHz $d = 1{,}2\sqrt{P}$	Da 80 MHz a 800 MHz $d = 1{,}2\sqrt{P}$	Da 800 MHz a 2,5 GHz $d = 2{,}3\sqrt{P}$
0,01	12 cm	12 cm	23 cm
0,1	38 cm	38 cm	73 cm
1	1,2 m	1,2 m	2,3 m
10	3,8 m	3,8 m	7,3 m
100	12 m	12 m	23 m

Per i trasmettitori con potenza nominale massima in uscita diversa da quelle riportate in precedenza, la distanza di separazione raccomandata *d* espressa in metri (m) può essere calcolata mediante l'equazione applicabile alla frequenza del trasmettitore, ove *P* corrisponde alla potenza nominale massima in uscita del trasmettitore in Watt (W) secondo il produttore del trasmettitore.

Nota 1: A 80 MHz e 800 MHz, si applica la distanza di separazione per l'intervallo di frequenza più elevato.

Nota 2: Queste linee guida potrebbero non essere applicabili in tutte le situazioni. La propagazione elettromagnetica è influenzata dall'assorbimento e dalla riflessione delle onde esercitati da strutture, oggetti e persone.

Nota 3: Per calcolare la distanza di separazione raccomandata viene utilizzato un ulteriore fattore di 10/3 al fine di ridurre le probabilità che gli apparecchi di comunicazione mobili/portatili possano provocare interferenze qualora siano introdotti inavvertitamente nelle aree destinate ai pazienti.